

**UNIVERSITÉ BOURGOGNE- FRANCHE COMTÉ**  
**École Doctorale Environnements – Santé**

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
**Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté**  
Sciences de la Vie et de la Santé

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 2018 par

**Alicia GUILLIEN**

---

**Épidémiologie et évaluation quantitative du risque de Broncho-  
Pneumopathie Chronique Obstructive en milieu agricole**

---

**Membres du jury**

Jean-Charles Dalphin	Professeur des Universités, Besançon, Président du jury
Bruno Degano	Professeur des Universités, Besançon, Directeur de la thèse
Christophe Pison	Professeur des Universités, Grenoble, Rapporteur
Valérie Siroux	Chargée de Recherche, INSERM, Grenoble, Rapporteur
Séverine Tual	Cadre de recherche, Caen, Examinateur
Davit Varron	Maître de conférences, Besançon, Co-Directeur de la thèse



## REMERCIEMENTS

---

A mon directeur de thèse, le Professeur Bruno Degano. C'est grâce (à cause ?) de toi que j'en suis là. Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté jusqu'ici aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Tu as réussi à me faire changer d'avis sur quelques-unes de mes décisions et je ne le regrette pas. A l'aune de tes conseils précieux, de ta qualité pédagogique, des projets intéressants sur lesquels tu m'as permis de travailler et de ta disponibilité sans faille tu m'as donné goût à la recherche et m'a donné l'envie de continuer dans cette voie. Merci également pour ta bienveillance à notre égard à nous, tes « jeunes pousses ». Enfin, ça va sans dire mais ça va mieux en le disant : merci pour tout ! Et pour la suite, aussi bien pour toi que pour moi, je suis sûre que « ça va aller ».

A mon co-directeur de thèse, Mr Davit Varron. Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci également de m'avoir toujours offert votre aide et vos conseils quand j'en avais besoin. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Charles Dalphin. Merci pour votre implication dans cette thèse et pour m'avoir permis de travailler sur un sujet aussi intéressant que l'étude BalistiC. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma gratitude.

A Madame Valérie Siroux. Merci à toi d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir offert l'opportunité de développer mes connaissances en me proposant de rejoindre ton équipe. Je me réjouis de notre future collaboration. Trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Christophe Pison. Merci d'avoir accepté d'être rapporteur de ces travaux de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Séverine Tual. Merci d'avoir eu l'amabilité de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A toute l'équipe de la MSA et de l'ASEPT, et en particulier à Jean-Jacques Laplante et Cécile Travers. Sans vous ce travail n'aurait certainement pas vu le jour. Merci pour ces agréables années de collaboration. Merci également à la « team dépistage » : Marc Laplante, Antonin Grisey, Fanny Petitcuenot et Timothée Ducarroz pour ces moments de travail ponctués de nombreux fou-rires.

A Monsieur Marc Puyraveau dont l'aide méthodologique a été capitale dans la réalisation de ce doctorat. Merci à vous pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A toute l'équipe des EFR, merci pour votre accueil et les belles années que j'ai passées avec vous. Merci à Martine la boute-en-train (tu me fais rêver, ne change jamais !), à Elodie pour son humour débordant, ma Nelly pour sa gentillesse et sa bienveillance, à Gigi ma cat-sitter pour ses lubies quotidiennes, à Lulu pour son éternelle bonne humeur, à Hervé pour nos débats footballistiques, à Elisa pour nos discussions bouquins, à Aline pour son aide bizutagistique, à Isa pour sa douceur et à Lucile notre éternelle externe pour son entrain et sa gentillesse.

Sans oublier Christine et ses canards, et Karine et Véro, vous verrez cette équipe est géniale. Merci également à Malika Bouhaddi et Pr Jacques Regnard pour leur bienveillance et leurs conseils pertinents.

Merci également à tous les internes et jeunes (ou moins jeunes) médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de ces 6 années. A Thibaud, mon Maître Excel, Mathilde pour ces rdv quotidiens avant ta thèse qui m'ont permis de découvrir une belle personne, Pauline pour sa joie de vivre débordante et communicative, Riyadh pour ces discussions sans fin, Héloïse (si tu passes par-là, baisse les yeux), Joffrey le brave homme au pantalon vert (j'attends toujours le houmous), Julien le tchatcheur moldave, Marc (et Carlos) les dijonnais, Sophia et ses yeux rieurs (t'inquiète pas on finira par trouver un couvercle à ton pot), Olympe pour ton éternelle bonne humeur et à Amine le dijonnais parisien (que de défauts pour un seul homme...).

Je tiens à remercier plus particulièrement Réchouille, notre maman des EFR. Même si tu nous abandonnes très souvent, tu m'as apporté beaucoup et tu m'as tellement fait rire. Je suis et je resterai ta première fan. A Guillaume, alias JeanMichelEberst, merci pour toutes ces anecdotes, ces soirées Bistrot Rétro, ces week-ends à Nice ou en cours de Master, et surtout nos duos Célinistiques. Prends soin de ta Cécile surtout. Force et honneur.

Sans oublier Matthieu, Fred, JC, Romain, Najib et tous les autres dont j'ai croisé la route à Minjoz ou ailleurs.

Aux membres du bureau recherche Quentin Jacquinot, Lucie Laurent et Ophélie Ritter. Merci pour toutes ces aventures partagées, ces moments de rire, de doute et de travail acharné. Quentin, Professeur Jack, tu nous as fait rêver avec tes chemises mais surtout tes pulls de Noël, je te souhaite le meilleur pour la suite. Lucie, merci pour ces excellents moments passés ici, autour d'un verre (mais pas trop tard) ou devant un jeu de molky. Merci d'avoir ruiné ma vie sociale en me « fermisant ». Je sais que tu ne cherches pas, mais je n'ai pas l'impression que tu sois forte à cache-cache alors je suis sûre que tu seras trouvée et que tes rêves se réaliseront. A Ophélie, merci pour ces fou-rires gaudillèristiques et ces séances de sport intenses et (presque) quotidiennes, j'espère que tes projets professionnels et personnels se réaliseront.

A tous les bisontins, « je ne vous oublie pas, non jamais ».

A Moustik, tu as toujours été là et tu le seras toujours j'en suis sûre. Merci de faire partie de ma vie, T.Q.

A mes amis du collège/lycée, et en particulier Max, Kev, Dodo et Dadoo. Même si l'éloignement géographique nous sépare, nos rendez-vous annuels sont toujours un excellent moment.

A mes amis de la fac, Flavie, Julien, Julian, Mehdi et Manon mon binôme de choc. Je n'oublierai jamais nos aventures tous ensemble, et en particulier la soirée citadelle, les nouvel ans, les vacances dans le sud, les soirées au CROUS ou dans un champ de Mazerolles... Vous êtes la champion's league popopopo !!!

Je remercie tout particulièrement mon père, ma mère, mes frères et ma sœur (oh oh c'est vraiment le bonheur !). Merci également à mes mamies, mais aussi à mon papy que je n'oublie pas, et à l'ensemble de ma famille (Riquet, Béné, Francis, Eloi, Maël, Clémie, et nos fidèles compagnons !). Merci à vous pour votre soutien sans faille qui m'a permis d'arriver jusqu'ici. J'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir tous.



# SOMMAIRE

---

<b>Liste des publications et communications issus des travaux de thèse .....</b>	<b>1</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>11</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>13</b>
1. <b>La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive .....</b>	<b>13</b>
a. Définition et généralités .....	13
b. Le diagnostic de BPCO .....	15
c. Le dépistage de BPCO .....	19
2. <b>Epidémiologie de la BPCO et facteurs de risque.....</b>	<b>20</b>
a. BPCO et tabac .....	21
b. BPCO et facteurs génétiques .....	22
c. BPCO, pollution de l'air et température .....	23
d. BPCO et hypothèse DOHaD .....	25
e. BPCO et microbiome pulmonaire .....	26
f. BPCO et exposition professionnelle .....	27
g. BPCO et autres facteurs de risque .....	28
3. <b>BPCO et milieu agricole.....</b>	<b>30</b>
a. BPCO et production laitière .....	30
b. BPCO et élevage en espace confiné .....	32
c. BPCO et culture .....	33
d. BPCO et exposition multiple .....	34
4. <b>Objectifs .....</b>	<b>35</b>
<b>II. Matériel et méthode .....</b>	<b>38</b>
1. <b>Étude BM3R .....</b>	<b>38</b>
2. <b>Etude Balistic .....</b>	<b>40</b>
a. Objectifs .....	40
b. Constitution des groupes .....	41
c. Critères d'inclusion et de non inclusion .....	41
d. Visite de screening .....	42
e. Visite de caractérisation .....	43
f. Flow chart de la population .....	44
3. <b>Approches statistiques .....</b>	<b>45</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>49</b>
1. <b>Article 1 : Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study .....</b>	<b>49</b>
a. Contexte et objectif .....	49
b. Manuscrit .....	49
2. <b>Article 2 : Case-finding for persistent airway obstruction in farmers: a questionnaire with optimal diagnosis criteria.....</b>	<b>59</b>
a. Contexte et objectif .....	59
b. Manuscrit .....	59
3. <b>Article 3 : Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study .....</b>	<b>68</b>
a. Contexte et objectif .....	68
b. Manuscrit .....	68
4. <b>Article 4 : COPD, airflow limitation and chronic bronchitis in farmers: a systematic review and meta-analysis.....</b>	<b>75</b>
a. Contexte et objectif .....	75
b. Manuscrit .....	75

<b>5. Article 5 : Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD .....</b>	<b>109</b>
a. Contexte et objectif .....	109
b. Manuscrit .....	109
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>119</b>
1. Mise en perspective des principaux résultats.....	119
2. Prévention de la BPCO en milieu agricole .....	122
3. Diagnostic précoce et approprié de la BPCO en milieu agricole .....	124
4. Limites et perspectives .....	125
5. Conclusion.....	130
<b>V. Bibliographie.....</b>	<b>133</b>
<b>VI. Annexes .....</b>	<b>150</b>

## LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DES TRAVAUX DE THESE

---

### Articles originaux en rapport avec la thèse :

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, Berger P, Jouneau S, Monnet E, Mauny F, Laplante JJ, Dolphin JC, Degano B. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *European Respiratory Journal* (2016). IF=8,33.

Roux P, **Guillien A**, Soumagne T, Ritter O, Laplante J.J, Travers C, Dolphin J.C, Peiffer G, Laurent L, Degano B. Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study. *BMC Public Health* (2017). IF=2,265.

**Guillien A**, Soumagne T, Puyraveau M, Berger P, Guillot S, Rannou F, Jouneau S, Mauny F, Laplante JJ, Dolphin JC, Degano B. Case-finding for persistent airway obstruction in farmers : a questionnaire with optimal diagnosis criteria. *Am J Prev Med* (2017). IF=4,02.

**Guillien A**, Laurent L, Soumagne T, Puyraveau M, Laplante J-J, Andujar P, Annesi-Maesano I, Roche N, Degano B, Dolphin J-C. Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2017). IF=3,157.

**Guillien A**, Soumagne T, Dolphin JC, Degano B. COPD, airflow limitation, and chronic bronchitis in farmers: a systematic review and meta-analysis. En cours de relecture par une anglophone. Sera ensuite soumis à la revue Occupational and Environmental Medicine (IF=3,912).

Saussereau J\*, **Guillien A\***, Soumagne T, Laplante JJ, Laurent L, Bouhaddi M, Annesi-Maesano I, Roche N, Dolphin JC, Degano B. Dietary patterns and prevalence of persistent airway obstruction in dairy farmers exposed to organic dusts. *En cours de rédaction*.

### Autres articles :

Soumagne T, Laveneziana P, Veil-Picard M, **Guillien A**, Claudé F, Puyraveau M, Annesi-Maesano I, Roche N, Dolphin JC, Degano B. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax* (2016). IF=8,272.

Chelabi R, Soumagne T, **Guillien A**, Puyraveau M, Degano B. In cystic fibrosis, lung clearance index is sensitive to detecting abnormalities appearing at exercise in children with normal spirometry. *Respiratory Physiology Neurobiology* (2017). IF=1,66.

Degano B, Soumagne T, Delaye T, Berger P, Perez T, **Guillien A**, Pellegrin JL, Launay D, Magy-Bertrand N, Agard C, Tiev KP, Hua-Huy T, Tardiff C, Diaz V, Chambellan A, Dinh-Xuan AT. Combined measurement of carbon monoxide and nitric oxide lung transfer does not

improve the identification of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *European Respiratory Journal* (2017). IF=10,569.

Roux P\*, **Guillien A\***, Soumagne T, Laplante JJ, Botebol M, Laurent L, Dolphin JC, Degano B. Quantitative and qualitative evaluation of spirometric testing for COPD screening in general practice. *En cours de rédaction*

### Articles sollicités

**Guillien A**, Degano B. Equations GLI-2012 : Genèse et mode d'emploi pour l'interprétation de la spirométrie. *La lettre du pneumologue* (2017).

Soumagne T, **Guillien A**, Degano B. Explorations Fonctionnelles Respiratoires : indications, outils, interprétation, impact thérapeutique et suivi. *Rev. Pat* (2017).

### Editorial :

Degano B, **Guillien A**, Soumagne T. Quelle place accorder aux symptômes pour le diagnostic de la BPCO ? *Revue des Maladies Respiratoires (sous presse)*

### Communications orales :

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne M, Guillot S, Rannou F, Marquette D, Berger P, Jouneau S, Monnet E, Mauny F, Laplante JJ, Dolphin JC, Degano B. Prévalence de la BPCO en milieu agricole dans deux régions françaises.

*Congrès de Pneumologie de Langue Française 2015 – Lille – Session Epidémiologie, pathologie professionnelle, environnement*

**Guillien A**, Puyraveau M, Guillot S, Rannou F, Marquette D, Berger P, Travers C, Lornet J.M, Monnet E, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. Développement et validation d'un score de screening pour la détection de la BPCO en milieu agricole.

*Congrès de Pneumologie de Langue Française 2015 – Lille – Session Epidémiologie, pathologie professionnelle, environnement*

### Posters discussions :

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Veil-Picard M, Roux P, Guillou S, Rannou F, Berger P, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. COPD or not COPD: Answer in FEV1.

*European Respiratory Society International Congress 2016 – Londres – Session From cardiopulmonary interaction to locomotor muscles and dyspnoea in health and disease*

### Posters :

**Guillien A**, Puyraveau M, Guillot S, Rannou F, Marquette D, Berger P, Travers C, Lornet J.M, Monnet E, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. Développement et validation d'un score clinique pour la détection de la BPCO en milieu agricole.

*Congrès de Pneumologie de Langue Française 2015 – Lille – Session Epidémiologie, pathologie professionnelle, environnement*

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Laurent L, Guillot S, Rannou F, Berger P, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. Développement et validation d'un score clinique pour la détection de la BPCO en milieu agricole.

*Journées de Recherche Respiratoire 2015 – Dijon – Session asthme, BPCO*

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Laurent L, Guillot S, Rannou F, Berger P, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. Développement et validation d'un score clinique pour la détection de la BPCO en milieu agricole.

*Forum des Jeunes Chercheurs 2016 – Besançon – Session Ecosystèmes et contaminants*

**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Veil-Picard M, Roux P, Claudé S, Guillot F, Rannou F, Berger P, Mauny F, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. BPCO or not BPCO ? La réponse dans le VEMS.

*Congrès de Pneumologie de Langue Française 2016 – Lille – Session BPCO : fonction, exacerbation*

**Guillien A**, Laurent L, Simon H, Soumagne T, Puyraveau M, Mauny F, Barbier A, Laplante J.J, Dolphin J.C, Degano B. Anxiété et dépression chez les producteurs laitiers : impact de la BPCO.

*Congrès de Pneumologie de Langue Française 2017 – Marseille – Session BPCO*

**Contributions (analyses statistiques) :**

**Évaluation d'une procédure de dépistage de la Broncho-Pneumopathie Chronique obstructive (BPCO) en médecine générale.** Pauline Roux – thèse de médecine (2014)

**Prévalence du tabagisme en milieu agricole.** Pauline Roux – mémoire de DES de médecine générale (2014)

**Caractérisation Clinique et fonctionnelle de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) professionnelle.** Mathilde Grandperrin, thèse de médecine (2014)

**Intérêt du NO comme marqueur de l'inflammation bronchique dans la BPCO agricole.** Jean-Christophe Garnier – mémoire de DES de pneumologie (2015)

**Influence des conditions d'exposition sur le risque de survenue de BPCO en milieu de production laitière.** Najib Bentaybi – mémoire de DES de pneumologie (2015)

**Facteurs de risque professionnels et allergiques de la BPCO agricole – Etude BALISTIC.** Réchana Moeung-Vongthilath – mémoire de DES de pneumologie (2016)

**La résolution de l'inflammation dans la fibrose pulmonaire idiopathique avec un nouvel immuno-moduleur.** Guillaume Eberst – mémoire de DES de pneumologie (2016)

**Anxiété et dépression chez les producteurs laitiers : impact de la BPCO.** Henri Simon – thèse de médecine (2016)

**Etude du lien entre indice de clairance pulmonaire et anomalies du fonctionnement à l'exercice chez des patients atteints de mucoviscidose avec spirométrie normale.** Riyad Chelabi – mémoire de DES de pédiatrie (2017)

**État des lieux du sevrage de la ventilation non invasive chez les nouveaux-nés prématurés au CHRU de Besançon.** Riyad Chelabi – thèse de médecine (2017)

**Tableau résumant l'implication dans chacun des projets cités ci-dessus**

Article/projet scientifique	développement du projet	préparation des données	stratégie d'analyse	analyses statistiques	écriture du manuscrit	relecture du manuscrit
<b>Articles</b>						
Guillien A et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. ERJ 2016		X		X	X	X
Roux P et al. Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study. BMC 2017		X		X		X
Guillien A et al. Case-finding for persistent airway obstruction in farmers: a questionnaire with optimal diagnosis criteria. Am J Prev Med 2017		X		X	X	X
Guillien A et al. Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis (2017)		X		X	X	X
Guillien A et al. COPD, airflow limitation, and chronic bronchitis in farmers: a systematic review and a meta-analysis.	X	X	X	X	X	X
Saussereau J et al. Dietary patterns and prevalence of persistent airway obstruction in dairy farmers exposed to organic dusts		X		X		X
Soumagne T et al. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. Thorax 2016		X		X		X
Chelabi R et al. In cystic fibrosis, lung clearance index is sensitive to detecting abnormalities appearing at exercise in children with normal spirometry. Respiratory Physiology Neurobiology 2017	X	X	X	X		X

Article/projet scientifique	développement du projet	préparation des données	stratégie d'analyse	analyses statistiques	écriture du manuscrit	relecture du manuscrit
Degano B et al. Combined measurement of carbon monoxide and nitric oxide lung transfer does not improve the identification of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. ERJ 2017			x	x		x
Roux P et al. Quantitative and qualitative evaluation of spirometric testing for COPD screening in general practice		x		x	x	x
Guillien A et al. Equations GLI-2012 : Genèse et mode d'emploi pour l'interprétation de la spirométrie. La lettre du pneumologue 2017					x	x
Soumagne T et al. Explorations Fonctionnelles Respiratoires : indications, outils, interprétation, impact thérapeutique et suivi. Rev Pat 2017						x
Degano B et al. Quelle place accorder aux symptômes pour le diagnostic de la BPCO? Revue des maladies respiratoires						x
<b>Communications orales et affichées</b>						
Guillien et al. Prévalence de la BPCO en milieu agricole dans deux régions françaises. CPLF 2015		x		x	x	x
Guillien et al. Développement et validation d'un score de screening pour la détection de la BPCO en milieu agricole. CPLF 2015, J2R 2015 et forum des jeunes chercheurs 2016		x		x	x	x
Guillien et al. COPD or not COPD: Answer in FEV1. ERS 2016 et CPLF 2016		x		x	x	x

Article/projet scientifique	développement du projet	préparation des données	stratégie d'analyse	analyses statistiques	écriture du manuscrit	relecture du manuscrit
Guillien et al. Anxiété et dépression chez les producteurs laitiers : impact de la BPCO. CPLF 2017		X		X	X	X
<b>Contributions (analyses statistiques)</b>						
Roux P. Evaluation d'une procédure de dépistage de la BPCO en médecine générale. 2014		X		X		X
Roux P. Prévalence du tabagisme en milieu agricole. 2014		X		X		X
Grandperrin M. Caractérisation clinique et fonctionnelle de la BPCO professionnelle. 2014		X		X		X
Garnier JC. Intérêt du NO comme marqueur de l'inflammation bronchique dans la BPCO agricole. 2015		X		X		
Bentaybi N. Influence des conditions d'exposition sur le risque de survenue de BPCO en milieu de production laitière. 2015		X		X		
Vongthilath R. Facteurs de risque professionnels et allergiques de la BPCO agricole. 2016		X		X		X
Eberst G. La résolution de l'inflammation dans la fibrose pulmonaire idiopathique avec un nouvel immuno-modulateur. 2016		X		X		X
Simon H. Anxiété et dépression chez les producteurs laitiers : impact de la BPCO. 2016		X		X		X
Chelabi R. Etude du lien entre l'indice de clairance pulmonaire et anomalies du fonctionnement à l'exercice chez des patients atteints de mucoviscidose avec spirométrie normale. 2017	X	X	X	X		X

Article/projet scientifique	développement du projet	préparation des données	stratégie d'analyse	analyses statistiques	écriture du manuscrit	relecture du manuscrit
Chelabi R. Etat des lieux du sevrage de la ventilation non invasive chez les nouveaux-nés prématurés au CHRU de Besançon	X	X	X	X		X

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

AAT : alpha1-antitrypsine  
ALD : affection de longue durée  
AOP : appellation d'origine protégée  
ATS : American Thoracic Society  
BA : BPCO Agricole  
BalistiC : BPCO en milieu rural : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte  
BM3R : BPCO MSA 3 Régions  
BN : BPCO non agricole  
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive  
CVF : capacité vitale forcée  
DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone  
DOHaD : Developmental Origin of Health and Diseases  
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire  
ERS : European Respiratory Society  
GLI : Global Lung Function Initiative  
GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IC95% : intervalle de confiance à 95%  
LIN : limite inférieure à la normale  
NO : monoxyde d'azote  
NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote  
O<sub>3</sub> : ozone  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OR : odds-ratio  
PA : paquets-année  
PM : particulate matter  
RR : risque relatif  
SIG : système d'information géographique  
TA : témoin agricole  
TN : témoin non agricole  
TVO : trouble ventilatoire obstructif  
VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde



## PREAMBULE

---

En 2005, dans un document s'intitulant « Programme d'actions en faveur de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) », le Ministère de la Santé affichait comme objectifs pour les 5 années à venir (i) de diminuer la fréquence de la BPCO dans la population générale par la mise en place d'une politique de prévention visant à réduire les facteurs de risque de la maladie, particulièrement l'exposition tabagique et professionnelle ; et (ii) de diminuer la mortalité évitable, les hospitalisations, réduire le handicap respiratoire et améliorer la qualité de la vie et l'insertion socioprofessionnelle des malades par un dépistage, un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée. Cette préoccupation reste d'actualité, et constitue la principale justification du travail proposé ici.

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction pulmonaire en aval des bronchioles terminales (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants).

Le développement d'une BPCO est le plus souvent secondaire à l'exposition à des substances toxiques inhalées. Cependant, la réponse individuelle à une telle exposition n'est pas prévisible, et tous les patients exposés ne développent pas une BPCO. L'exposition à la fumée de tabac est le principal facteur de risque identifié. Cependant, certaines professions, parce qu'elles exposent à des aérocontaminants, sont associées à un risque accru de BPCO. C'est notamment le cas de la profession d'agriculteur.

Grâce aux bilans de santé organisés pour ses adhérents par la Mutualité Sociale Agricole (MSA), et grâce aux collaborations fortes et anciennes qui existent entre le service de Pneumologie du CHU de Besançon (Pr Dolphin) et l'équipe médicale de la MSA (Dr Laplante) nous avons eu la possibilité unique d'organiser un dépistage de la BPCO chez les personnes bénéficiant de ce bilan de santé, et ce à l'occasion de deux études. La première, multi-centrique, concernait tous les affiliés à la MSA (environ 80% d'agriculteurs et 20% d'employés administratifs), alors que la seconde incluait uniquement des producteurs laitiers de Franche-Comté (un groupe de témoins sans exposition professionnelle était également recruté par l'intermédiaire des maisons de santé franc-comtoises).

Ce travail de recherche est au carrefour de deux disciplines : la pneumologie et l'épidémiologie. L'objectif était de faire le point sur l'épidémiologie de la BPCO et d'évaluer le risque de cette pathologie en milieu agricole. Cette thèse est rédigée sous la forme de thèse-article et s'articule de la façon suivante : la première partie établit un rapide rappel sur la définition, le diagnostic et le dépistage de la maladie, ainsi qu'une liste non exhaustive de ses facteurs de risque. La seconde partie présente les protocoles des deux études sur lesquelles les travaux de cette thèse ont reposé. La troisième partie est constituée des cinq articles issus des travaux de thèse. Chacun d'eux est introduit par un court paragraphe présentant le contexte et les objectifs qui les ont justifiés. Enfin les résultats sont discutés et des perspectives envisagées.

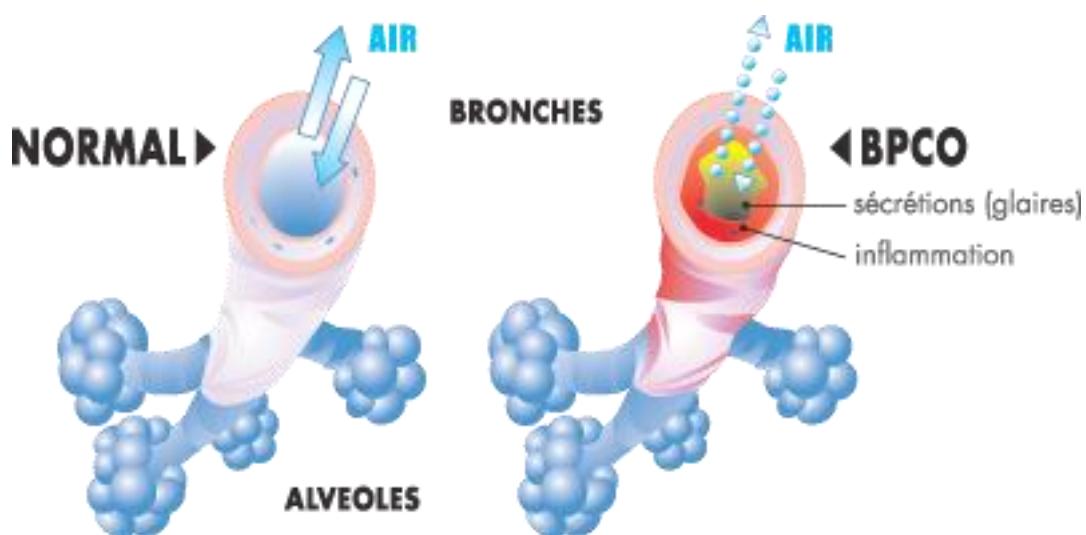
## I. INTRODUCTION

---

### 1. La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

#### a. Définition et généralités

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique qui atteint principalement les adultes de plus de 40 ans. Elle est définie par les documents officiels des sociétés savantes comme « une maladie commune évitable et traitable caractérisée par une limitation persistante du débit d'air à travers les bronches, maladie qui est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique accrue en réponse aux particules ou aux gaz nocifs dans les voies respiratoires et les poumons. Les exacerbations et les comorbidités contribuent à la gravité globale de la maladie » (1). L'obstruction bronchique est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction pulmonaire en aval des bronchioles terminales (emphysème) (Figure 1) (2). Seul l'aspect fonctionnel de la maladie sera étudié ici, la physiopathologie et les traitements existants ne seront pas abordés.



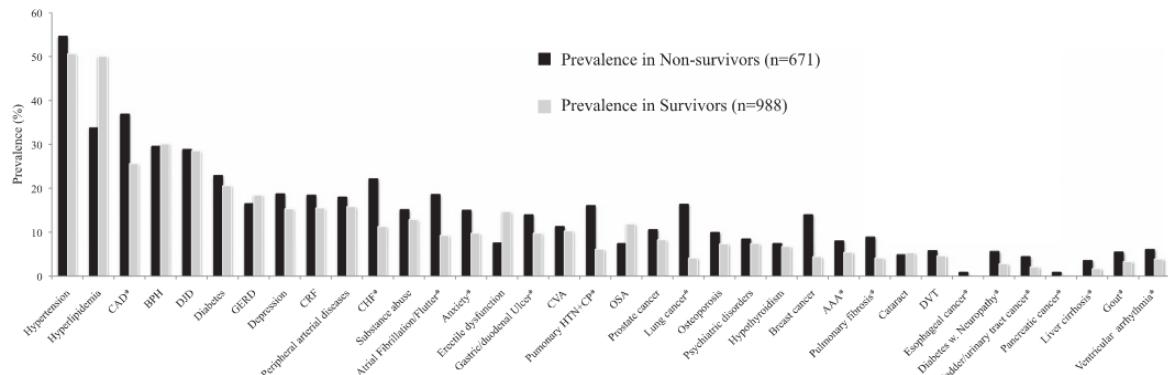
**Figure 1 – Représentation des bronches d'un individu indemne de pathologie respiratoire (à gauche) et d'un individu souffrant d'une BPCO (à droite)**

La BPCO constitue un problème de santé publique majeur en raison de sa morbi-mortalité et des dépenses de santé qu'elle induit (3). En France, on estime qu'elle atteint 5 à 10 % de la population des plus de 45 ans (soit 2,5 à 3,5 millions de personnes) et est responsable d'environ 16000 décès par an (4). Parmi les porteurs de BPCO, on estime que 30000 d'entre eux sont au stade d'insuffisance respiratoire chronique et nécessitent un traitement par oxygénothérapie ou ventilation assistée. Dans le monde, la maladie touche 210 millions de personnes soit une prévalence chez les plus de 40 ans estimée à 10,1% (11,8% chez les hommes et 8,5% chez les femmes) mais cette prévalence est très variable d'une zone géographique à l'autre. L'étude BOLD, qui estimait la prévalence de BPCO dans 12 pays, a en effet démontré que les pays ayant la plus haute prévalence étaient l'Autriche et l'Afrique du Sud tandis que la Chine et l'Allemagne avaient la plus faible (5). La prévalence de la BPCO est en augmentation constante depuis 20 ans. Son incidence tend à se stabiliser chez les hommes alors qu'elle augmente chez les femmes, suivant la courbe du tabagisme. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que, d'ici quelques années, la BPCO pourrait devenir la quatrième cause de mortalité par maladie et la cinquième cause de handicap dans le monde. En 2015, 3,2 millions de personnes sont décédées des suites d'une BPCO dans le monde (6). Les principales causes de mortalité chez les patients BPCO sont l'insuffisance respiratoire (environ 35% des cas), les maladies cardiovasculaires (27%) et les cancers (21%, avec une prédominance pour le cancer bronchique) (7).

Le coût direct de la maladie est estimé à 3,5 milliards d'euros par an, dont 60% sont liés aux hospitalisations pour exacerbations et 40% au suivi au long cours de la pathologie. Le coût moyen de la prise en charge d'une BPCO est estimé à 4000 euros par malade et par an, mais cette somme s'élève à 8000 euros pour les patients en mono affection de longue durée (ALD) et à presque 18000 euros pour les patients en poly ALD (8).

La BPCO, comme la plupart des maladies chroniques, a souvent été considérée comme une maladie isolée. Cependant, la littérature actuelle apporte des preuves robustes sur la coexistence de plusieurs pathologies chez les malades chroniques. Une étude américaine portant sur 5861 patients consultant en médecine interne a démontré que seuls 20 à 40% des patients souffraient d'une maladie chronique de façon isolée, alors que les 60 à 80% restants souffraient de diverses comorbidités (9). Chez les patients BPCO, les comorbidités concernent 65% des patients (9). Les comorbidités liées à cette population sont très nombreuses (Figure 2) et certaines sont associées à un risque accru de mortalité chez les

patients BPCO : les cancers (principalement le cancer du poumon, le cancer du pancréas et le cancer de l’œsophage), la fibrose pulmonaire, les maladies cardiaques (la fibrillation atriale, l’insuffisance cardiaque, les coronaropathies), les maladies gastro-intestinales (les ulcères gastriques et la cirrhose du foie), les maladies endocrinianes (diabète avec neuropathie) et les maladies psychiatriques (anxiété et dépression) (10).



**Figure 1.** Comorbidities with more than 5% prevalence in survivors (green bars) and nonsurvivors (red bars). The figure also includes those comorbidities with a significantly (asterisk) higher prevalence in nonsurvivors compared with survivors regardless of their absolute prevalence (see Figure E2 and Table E1 for details). AAA = abdominal aortic aneurism; BPH = benign prostatic hypertrophy; CAD = coronary artery disease; CHF = congestive heart failure; CRF = chronic renal failure; CVA = cerebrovascular accident; DJD = degenerative joint disease; DVT = deep venous thrombosis; GERD = gastroesophageal reflux disease; OSA = obstructive sleep apnea; pulmonary HTN+RHF = pulmonary hypertension and right heart failure.

Figure 2 – *Prévalence des différentes comorbidités chez les patients BPCO (issu de Divo et al, AJRCCM 2012 (10))*

La BPCO est donc un problème de santé publique croissant. Pourtant la maladie est encore mal connue par les patients et est largement sous-diagnostiquée par les médecins ou au moins négligée à ses stades précoces asymptomatiques (80% environ des patients ignorent leur maladie) (11,12).

### b. Le diagnostic de BPCO

Le groupe Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) définit la BPCO comme l’association entre un trouble ventilatoire obstructif (TVO) persistant et la présence d’au moins un symptôme parmi la toux chronique, la dyspnée et l’expectoration chronique (13).

Le TVO, défini comme une réduction du flux d’air expiré, se mesure à l’aide d’une boucle débit-volume réalisée par spirométrie (Figure 3). En vertu des critères actuels du GOLD, on

retient le diagnostic de TVO persistant quand, chez une personne indemne de pathologie respiratoire préalablement identifiée (asthme, bronchectasies, dilatation des bronches, mucoviscidose, ...), la boucle débit-volume montre un rapport du volume expiratoire maximal à la 1 seconde (VEMS)/capacité vitale forcée (CVF) strictement inférieur à 70% après l'inhalation de bronchodilatateurs (1,14). La sévérité de la maladie est évaluée à l'aune du VEMS, exprimé en pourcentage de sa valeur théorique, selon les critères du GOLD (Annexe 1) (15). Une nouvelle classification, moins utilisée actuellement dans les études épidémiologiques portant sur la BPCO, tient compte des symptômes et de l'historique des exacerbations (1,16).

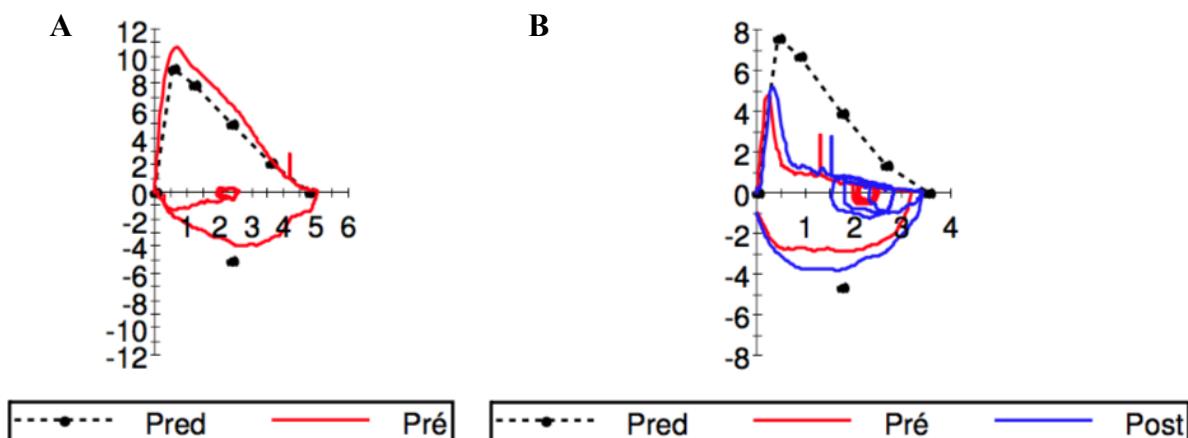


Figure 3 – Exemples de boucles débit-volume : (A) boucle débit-volume d'un sujet sans trouble ventilatoire obstructif ; (B) boucle débit volume d'un patient avec trouble ventilatoire obstructif persistant

La limite fixe de 70% pour définir un TVO ne tient pas compte du vieillissement « normal » du poumon et donc de la dégradation de la fonction respiratoire avec l'âge. Ainsi, le critère GOLD entraîne un sous-diagnostic de TVO chez les plus jeunes et un sur-diagnostic chez les personnes de plus de 45 ans (et plus particulièrement chez les individus souffrant d'un TVO léger) (17). Le critère GOLD, qui reste néanmoins le « gold standard » pour la définition de TVO selon les deux sociétés savantes American Thoracic Society (ATS) et European Respiratory Society (ERS), est le plus utilisé dans les études épidémiologiques mais également dans la pratique courante.

Pour pallier aux limites du critère GOLD, plusieurs groupes se sont donnés pour objectif de créer une équation prenant en compte différentes caractéristiques de l'individu testé de

manière à fixer une valeur seuil différente pour chaque individu. Cependant, les équations développées jusqu'en 2010 souffraient de plusieurs écueils :

- Les populations de référence à partir desquelles ont été développées ces équations étaient de moyen ou de faible effectif induisant un manque de précision (18–21)
- Ces populations incluaient un très faible effectif d'enfants de moins de 8 ans et de personnes âgées de plus de 80 ans rendant les équations d'autant plus imprécises pour ces catégories d'âge
- Le modèle statistique utilisé pour développer les équations était le plus souvent un modèle de régression linéaire : une régression linéaire croissante pour la période de l'enfance et l'adolescence et une régression linéaire décroissante pour la période adulte. Ce choix de deux équations différentes induisait une importante discontinuité de la valeur seuil lors de la transition entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte.

Récemment, le groupe Global Lung function Initiative (GLI) a utilisé un outil statistique robuste pour améliorer les équations développées jusqu'alors et corriger les erreurs de diagnostic liées au critère GOLD. Grâce à cette nouvelle équation, la Limite Inférieure à la Normale (LIN) permet d'obtenir une valeur seuil du rapport VEMS/CVF qui tient compte de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie de chaque individu soumis à une spirométrie (22). La valeur du rapport VEMS/CVF du sujet testé (dont on veut évaluer s'il présente un TVO ou non) est comparée à une LIN obtenues grâce aux valeurs de VEMS/CVF mesurées dans une « population de référence ». La population de référence est une population saine et non fumeuse de même âge, sexe, taille et ethnie que le sujet testé. En médecine, il est d'usage de considérer qu'on peut se tromper dans 5% des cas en affirmant à tort qu'un sujet de la population de référence a une valeur anormale (ce seuil de 5% est aussi appelé risque de première espèce, ou risque alpha). Même si un rapport VEMS/CVF très élevé peut être le témoin d'authentiques situations pathologiques (fibrose pulmonaire par exemple), on considère que le rapport VEMS/CVF ne sert qu'à rechercher un TVO, et seule une valeur du rapport VEMS/CVF anormalement basse sera considérée comme pathologique. Ainsi, le rapport VEMS/CVF d'un individu sera considéré comme anormal par la LIN s'il est inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile de la distribution du rapport VEMS/CVF dans sa population de référence (Figure 4).

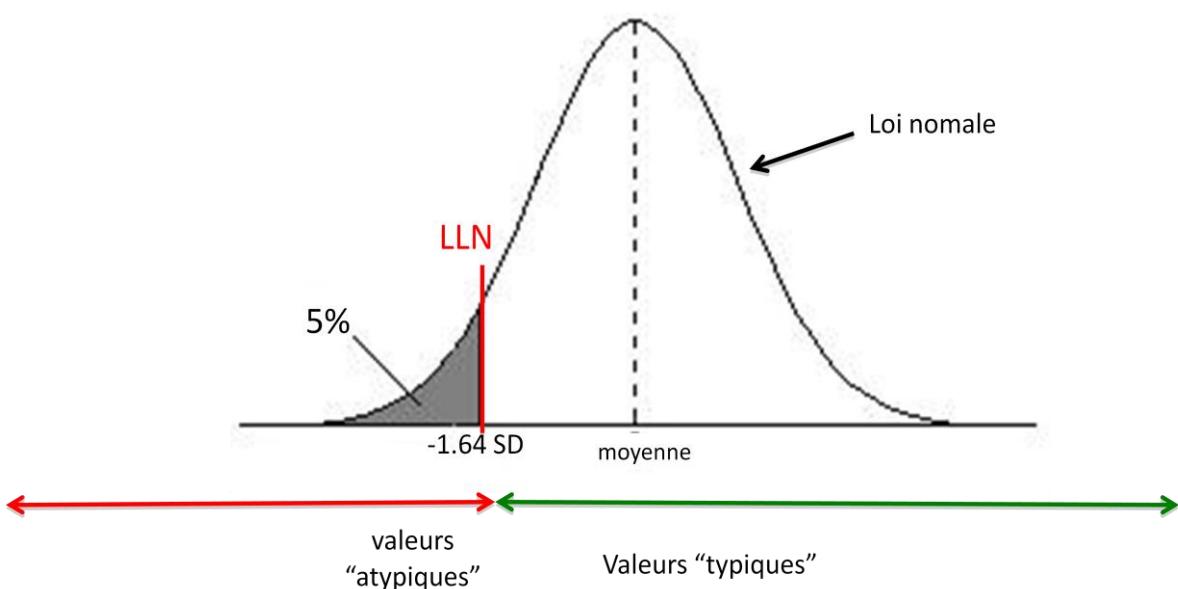


Figure 4 – Représentation d'une distribution suivant une loi normale

En pratique, pour pouvoir comparer une valeur à une distribution de référence, il faut que cette dernière suive une loi normale. Or, ceci n'est pas le cas pour la plupart des paramètres spirométriques et notamment pour le rapport VEMS/CVF. Ainsi, la valeur étudiée et celles de la population de référence subissent une transformation de Box-Cox-Cole-Green (23) afin de pouvoir être comparées. Cette transformation est de la forme suivante :

$$z = \frac{\left(\frac{Y}{\mu}\right)^\lambda - 1}{\lambda \times \sigma}$$

où  $Y$  est la valeur mesurée chez le sujet testé (ici le rapport VEMS/CVF),  $\mu$  est la moyenne des valeurs observées dans la population de référence de ce sujet ( $\mu$  est donc ce qui est souvent appelé « valeur de référence » ou « valeur théorique » de ce sujet),  $\sigma$  est le coefficient de variation des valeurs observées dans la population de référence de ce sujet, et  $\lambda$  l'indice d'asymétrie des valeurs observées dans la population de référence de ce sujet. L'objectif de la transformation de l'équation précédente est d'obtenir un z-score ( $z$ ) ayant une distribution proche d'une distribution gaussienne centrée réduite (moyenne nulle et écart-type égal à 1) (23). En d'autres termes, cette transformation permet d'obtenir une distribution symétrique (toute asymétrie étant corrigée par le choix approprié du coefficient lambda).

En résumé, le diagnostic de BPCO se porte sur deux examens : un examen clinique pour l'évaluation des symptômes et un examen spirométrique pour la mesure du TVO. Ce dernier est défini par un rapport VEMS/CVF, mesuré après l'inhalation de broncho-dilatateurs, inférieur à 70% (critère GOLD) ou inférieur à une valeur déterminée selon l'âge, le sexe, la taille et l'ethnie du patient (critère LIN).

### c. Le dépistage de BPCO

Un dépistage a pour but d'identifier dans une population *a priori* en bonne santé les individus malades ou porteurs d'une anomalie à un stade débutant ou infra-clinique. Comme rappelé par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'objectif est de proposer aux personnes repérées par un test de dépistage une confirmation du diagnostic par des explorations complémentaires, et, le cas échéant, d'organiser une prise en charge précoce susceptible de prévenir ou de limiter les conséquences sur leur santé induites par la pathologie ainsi détectée (24).

La BPCO est une maladie longtemps peu symptomatique. La dyspnée apparaît lorsque la fonction respiratoire est déjà très dégradée. Les signes cliniques (toux, expectoration), quand ils existent, sont souvent banalisés. Il est cependant important de faire un diagnostic précoce en repérant les anomalies méconnues de la fonction respiratoire car une intervention (aide au sevrage tabagique, éviction d'un toxique dans un contexte professionnel, mise en place d'un traitement médicamenteux et d'une réhabilitation respiratoire) est efficace pour limiter l'évolution négative de la fonction respiratoire, réduire les complications et améliorer la qualité de vie des patients (25). Les symptômes sont donc peu sensibles dans le diagnostic précoce de la maladie. De plus, notre équipe a démontré récemment que les patients asymptomatiques présentant un TVO persistant détecté par dépistage avaient une dyspnée à l'effort plus élevée et une capacité à l'effort plus faible pendant une épreuve d'effort incrémentale sur cycloergomètre que des sujets sains avec une spirométrie normale (26). Il reste donc primordial d'identifier les sujets présentant un TVO persistant sans symptôme, d'autant que ces patients sont à risque de mort prématurée et/ou de développer des symptômes respiratoires (27,28).

Plusieurs stratégies de dépistage de la BPCO ont été utilisées durant les deux dernières décennies. Certaines campagnes de dépistage ont consisté à ne réaliser une spirométrie que chez des sujets exposés à des aérocontaminants identifiés comme associés à une BPCO ; une

telle stratégie se heurte à l'écueil de la méconnaissance d'une association entre certains aérocontaminants et la BPCO (29). D'autres stratégies ont consisté à ne réaliser une spirométrie qu'à des sujets symptomatiques ; compte tenu du caractère peu sensible des symptômes, le risque d'une telle stratégie est de méconnaître un grand nombre de sujets malades. Actuellement, le GOLD recommande de dépister tout individu présentant au moins un symptôme respiratoire (toux chronique, dyspnée chronique et/ou expectoration) et une exposition (tabagique et/ou professionnelle) (13).

Une des difficultés du dépistage de la BPCO tient au caractère potentiellement « opérateur-dépendant » de la spirométrie. En effet, la réalisation d'une spirométrie requiert de la part de la personne qui fait réaliser l'examen une véritable compétence née d'une formation adéquate. Il est nécessaire que l'examen spirométrique soit parfaitement réalisé, selon les recommandations ATS/ERS (30), afin de limiter le nombre de porteurs de BPCO non diagnostiquées ainsi que le nombre de mauvais diagnostic (31). Cependant, il est impossible de réaliser des examens spirométriques en laboratoire à tous les individus considérés comme « à risque » par les recommandations GOLD (32). De nouvelles solutions doivent donc être envisagées afin de réduire sensiblement le taux de BPCO non diagnostiquées.

## **2. Epidémiologie de la BPCO et facteurs de risque**

La physiopathologie de la BPCO est complexe et les causes de la maladie sont nombreuses et diffèrent d'une zone géographique à l'autre (33–42). Même si la fumée du tabac reste le facteur de risque principal de cette maladie, de nombreux sujets non-fumeurs sont également atteints de BPCO (43). Dans les pays à revenu élevé ou intermédiaire, le facteur de risque le plus important est la fumée du tabac suivi de l'exposition professionnelle, tandis que dans les pays à faible revenu, c'est l'exposition à la pollution de l'air dans les habitations, résultant par exemple de l'utilisation de biocombustibles pour la cuisine et le chauffage, qui est à l'origine de la plupart des BPCO. Des facteurs génétiques (déficit en alpha-1 antitrypsine par exemple), la pollution atmosphérique, le statut socio-économique, le régime alimentaire ou encore les antécédents d'infections respiratoires dans l'enfance peuvent également influencer le risque de BPCO. Dans les paragraphes suivants, les causes connues de BPCO les plus communes seront décrites.

### a. BPCO et tabac

La consommation de tabac est l'une des principales causes de maladie dans le monde, et ce particulièrement pour les maladies respiratoires. Il s'agit de la cause principale de mortalité évitable dans les pays à revenus élevés (44). Selon l'OMS, le tabac tue plus de 7 millions de personnes par an : plus de 6 millions d'entre elles sont des consommateurs ou ex consommateurs alors que pour environ 900 000 personnes non-fumeuses, il s'agit d'une exposition involontaire au tabac (tabagisme passif). On estime qu'un fumeur sur deux succombera à son tabagisme et que le tabac tuera 1 milliard de personnes au 21<sup>ème</sup> siècle (45).

L'inhalation de la fumée de tabac entraîne, notamment, la production d'une quantité excessive du mucus dans les bronchioles, ce qui favorise les infections bronchiques. Ces infections augmentent à leur tour la production de mucus et maintiennent l'inflammation des bronches et des bronchioles. De plus, l'inhalation du tabac entraîne un disfonctionnement, puis une destruction des cellules protectrices des bronches. La toux devient alors le seul moyen pour éliminer les impuretés inhalées. Le tabagisme (actif ou passif) est responsable d'environ 80% des BPCO dans les pays développés (46). Cependant, la proportion des BPCO dues au tabac varie considérablement d'une étude à l'autre et va de 9,7 à 97,9% (47). Les variations sont principalement liées à la population étudiée et à la méthodologie utilisée : la distribution de l'âge, la répartition hommes/femmes, la prévalence de fumeurs actifs, la prise en compte de facteurs de confusion, la méthode de calcul de la fraction de risque attribuable au tabac, mais également l'indice de développement de la région étudiée sont autant de facteurs pouvant faire varier les résultats observés. En effet, l'impact du tabac est plus fort dans les pays les plus développés (48,49), dans les populations les plus âgées (50,51) et chez les hommes (52). A titre d'exemple, 73% des décès chez les patients BPCO sont dus au tabac dans les pays développés, contre 40% dans les pays en voie de développement (3).

Néanmoins, tous les fumeurs ne sont pas égaux face à la BPCO. Une étude danoise a réalisé un suivi de 25 ans sur 8045 sujets âgés de 30 à 60 et présentant une fonction respiratoire normale au moment de l'inclusion. Les résultats montraient que 30 à 40% des fumeurs n'ayant pas stoppé leur tabagisme durant le suivi avaient développé une BPCO (dont 25% une BPCO de stade II ou plus), contre 8% seulement chez les non-fumeurs (53). Une précédente étude montrait que l'incidence de la BPCO chez les fumeurs, évaluée sur une période de 10

ans, était de 13,5% (54) : la durée du tabagisme a donc un impact direct sur le risque de BPCO (55).

Le tabagisme passif est également un facteur de risque important dans le développement d'une BPCO. Dans une méta-analyse portant sur 12 études, l'odds-ratio (OR) global était de 1,56 (intervalle de confiance à 95% [IC95%] : 1,40-1,74) (47). Parmi les douze études incluses, onze mettaient en évidence un sur-risque de BPCO chez les personnes exposées au tabagisme passif (OR [IC95%] variant de 1,33 [1,11-1,59] à 4,96 [1,65-14,85]) (42,49,56-64), alors qu'une seule étude ne permettait pas de mettre en évidence d'association significative entre l'exposition au tabagisme passif et le développement de BPCO (OR [IC95%] : 1,20 [0,50-2,70]) (65).

### **b. BPCO et facteurs génétiques**

Le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine (AAT) est le facteur de risque génétique le plus connu dans la BPCO. La prévalence du déficit en AAT est d'environ 1/2500 en Europe de l'Ouest et aux USA. Deux mutations au niveau du gène qui contrôle la synthèse de l'AAT entraînent soit une absence complète de cette protéine (déficit complet : allèle nul), soit la production d'une protéine anormale, mal secrétée par le foie et responsable d'un taux sanguin très faible (déficit incomplet : allèle Z ou S). La majorité des patients présentant une forme sévère de déficit en AAT sont homozygotes pour l'allèle Z. Cette anomalie représente environ 3% des patients BPCO (41). Toutefois, cette pathologie reste très largement sous-diagnostiquée et, dans la mesure où l'association entre un déficit en AAT et d'autres facteurs de risque comme le tabagisme peuvent avoir un effet synergique sur le déclin de la fonction respiratoire, l'OMS, l'ATS et l'ERS recommandent à tous les patients porteurs d'une BPCO de réaliser un test diagnostic du déficit en AAT (66).

Même si le déficit en AAT est le principal facteur de risque génétique identifié dans la BPCO, d'autres gènes semblent également associés à un sur-risque de BPCO (67). La recherche dans ce domaine est croissante avec notamment une étude multicentrique américaine portant sur l'épidémiologie génétique de la BPCO (étude Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene)) (68).

### c. BPCO, pollution de l'air et température

L'Agence européenne pour l'environnement indique dans son rapport de 2017 sur la qualité de l'air que la pollution atmosphérique provoque plus de 400 000 décès prématurés par an sur le continent européen alors que l'OMS estime que la pollution de l'air est responsable de 3,7 millions de morts prématurées dans le monde en 2012, dont 12% concernaient des patients BPCO ou des patients en infection respiratoire aigüe (69,70). Dès lors, la pollution atmosphérique est la première cause environnementale de décès prématurés. En particulier, les « particulate matters (PM), le dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2$ ) et l'ozone ( $\text{O}_3$ ) sont les substances toxiques les plus associées au risque de BPCO dans les pays industrialisés (71–74). Les PM sont composées d'un mélange de particules solides et de gouttes de liquides, le  $\text{NO}_2$  est un gaz formé par combustion tandis que l' $\text{O}_3$  est une substance gazeuse très oxydante. Plusieurs études longitudinales ont démontré que la pollution extérieure avait des effets à long terme sur la fonction respiratoire, un taux d'exposition plus élevé impliquant un déclin accéléré de la fonction respiratoire dans des cohortes en population générale (75–77). En revanche, une méta-analyse récente évaluant l'association entre l'effet de la pollution extérieure et la prévalence de BPCO ne permettait pas d'objectiver d'association significative (OR [IC95%] : 1.11 [0.93-1.31]) (78). Dans une étude réalisée sur un échantillon de 4500 femmes allemandes entre 1985 et 1994 (dont la prévalence de BPCO était de 4,5%), des auteurs ont montré que plus la concentration en  $\text{PM}_{10}$  (PM dont le diamètre aérodynamique est  $< 10 \mu\text{m}$ ) augmentait, plus la valeur du VEMS se détériorait au fil des années (79). Dans cette population, une augmentation de la concentration en  $\text{PM}_{10}$  de  $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et en  $\text{NO}_2$  de  $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$  augmentait le risque de BPCO (OR[IC95%] : 1,33 [1,03-1,72] et 1,43 [1,23-1,66], respectivement). Enfin, d'autres études, s'intéressant cette fois à des populations de patients BPCO, ont également mis en avant l'existence d'une relation entre pollution extérieure d'une part, et déclin de la fonction respiratoire (80,81) et mortalité d'autre part (82–84).

Environ 3 milliards de personnes dans le monde, et plus particulièrement dans les pays à faible revenus, utilisent la biomasse et le charbon comme principale source d'énergie pour la cuisine, le chauffage, et d'autres besoins domestiques (85). Dans ces communautés, la pollution de l'air dans les habitations entraîne un plus grand risque de BPCO que le tabagisme ou la pollution de l'air extérieure (34). Les biocombustibles utilisés par les femmes pour faire la cuisine expliquent la forte prévalence de la BPCO chez les femmes

non-fumeuses dans certaines régions du Moyen-Orient, d'Afrique et d'Asie. Selon les estimations, la pollution de l'air des habitations résultant de la combustion du bois et d'autres biocombustibles tue chaque année deux millions de femmes et d'enfants (86). Des études internationales réalisées dans des pays en développement ainsi que des études américaines ont démontré que des concentrations élevées en pollution de l'air induite par la combustion de biomasses engendraient et aggravaient les BPCO existantes (34,87). Toutefois, ces expositions sont 2 à 3 fois plus élevées dans les pays développés. La qualité de l'air dans les ménages, même à des niveaux de pollution faibles, peut être importante pour les patients atteints de BPCO car ils passent beaucoup plus de temps à la maison que leurs homologues non BPCO appariés selon l'âge : environ 82% de leur temps est passé à la maison contre 75% pour les non BPCO (p=0.005) (88).

Avec le contexte actuel de réchauffement climatique, une attention accrue a également été portée sur l'effet de l'exposition à la chaleur (89–92). Des études ont régulièrement constaté que les personnes âgées et les personnes souffrant de problèmes cardiaques et/ou respiratoires, comme la BPCO, courrent un risque accru de mortalité lors des périodes de canicules. Par exemple, une étude réalisée dans 12 villes américaines a estimé que l'effet des températures élevées durant l'été pouvait augmenter le risque de décès attribuable à la BPCO de 25% (93). De plus, la chaleur est également liée à une morbidité respiratoire : une étude new-yorkaise a conclu que le risque d'hospitalisation pour BPCO augmentait de 7,6% pour chaque degré supplémentaire au-dessus de la valeur seuil de 29°C (94). Les mécanismes par lesquels la chaleur influe de façon néfaste sur les patients BPCO ne sont pas encore complètement connus. Outre les réponses de thermorégulation à l'exposition à la chaleur, il pourrait y avoir un effet direct de l'exposition à la chaleur sur le système respiratoire. Des études sur l'asthme suggèrent que respirer l'air chaud et humide pourrait entraîner une bronchoconstriction médiée par les voies cholinergiques (95).

Les effets attendus du changement climatique comprennent également une augmentation de la variabilité des températures et notamment des périodes de grand froid. Comme pour les périodes de canicule, ces périodes de froid extrême impliquent une augmentation de la morbi-mortalité liée à la BPCO. Des études ont rapporté un taux de mortalité de 18% plus élevé durant l'hiver par rapport aux autres saisons, ainsi qu'une augmentation des exacerbations de BPCO de 0,8% par degré en moins (96,97). En plus de la bronchoconstriction et de l'inflammation qui se produisent lors d'une exposition au froid, des données suggèrent que l'hypersécrétion de mucus pourrait avoir un rôle dans la réponse de la BPCO aux

températures froides (98). Au total, même si elles ne constituent pas un facteur de risque dans le développement de la pathologie, les températures extrêmes (chaudes ou froides) sont associées à une morbi-mortalité excessives chez les patients BPCO (99).

#### **d. BPCO et hypothèse DOHaD**

La BPCO se développe principalement chez les adultes de plus de 40 ans. Néanmoins, certains « jeunes adultes » sont également touchés par cette pathologie. Une exposition précoce à des substances nocives peut précipiter le déclin de la fonction respiratoire. En effet les premières années d'un individu sont déterminantes dans le développement pulmonaire d'abord, et pour la fonction respiratoire à long terme. Après l'âge de 20 ans, la fonction respiratoire décroît naturellement. Il est donc primordial de procéder à une prévention primaire des maladies pulmonaires dès les premières années de vie. Un article réunissant les données de 3 cohortes et publié récemment démontre que parmi les 657 sujets ayant un VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique entre 25 et 40 ans, 174 (26%) d'entre eux avaient une BPCO après 22 d'observation, en revanche parmi les 2207 sujets avec un VEMS normal entre 25 et 40 ans (>80% de la valeur théorique), seulement 158 (7%) avaient une BPCO après les 22 ans d'observation (100). Chez les personnes ayant un VEMS normal à l'âge de 25-40 ans mais ayant une BPCO à la fin du suivi, le déclin du VEMS était de  $53 \pm 21$  mL par an, contre  $27 \pm 18$  ( $p<0.001$ ) pour les BPCO ayant un VEMS < 80% de la valeur théorique avant 40 ans. Cette valeur était de  $24 \pm 17$  mL/an chez les sujets ayant un VEMS normal avant 40 ans et n'ayant pas développé de BPCO à la fin du suivi. Enfin, les sujets qui avaient un VEMS anormal avant 40 ans souffraient de pathologies cardio-vasculaires et métaboliques plus fréquemment que ceux ayant un VEMS normal, ainsi que d'une incidence plus élevée et plus précoce de comorbidités et d'un taux de mortalité toutes causes plus élevé (101). Ces résultats prouvent l'importance de protéger la fonction respiratoire dès le plus jeune âge : même si aucune pathologie n'est détectée chez un individu de moins de 40 ans, une fonction respiratoire altérée, et notamment le VEMS, augmente de façon considérable le risque de BPCO. Une étude américaine avait également démontré à partir d'une cohorte de 169 nourrissons ( $2,3 \pm 1,9$  mois à l'inclusion) qu'une CRF abaissée à deux mois de vie était corrélée à un rapport VEMS/CVF, un DEM25-75 et un VEMS abaissé à l'âge de 22 ans (102). Tous ces résultats prouvent qu'il existe un effet « couloir » de l'atteinte précoce des voies respiratoires. Ces éléments sont en lien avec l'hypothèse DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases), également connue comme l'hypothèse de Barker (103-105). Dans son

acception originale, le concept DOHaD suggère que l'embryon, le fœtus puis le nourrisson sont sous l'influence constante de l'environnement au sein duquel ils se développent, de la période *in utero* aux premières années de la vie.

#### e. BPCO et microbiome pulmonaire

Jusqu'à récemment, les poumons des sujets sains ont été considérés comme stériles (106). Néanmoins, l'utilisation des techniques moléculaires de séquençage haut-débit apparues il y a une dizaine d'années ont permis de révéler la présence de nombreux microorganismes (bactéries, virus, champignons, aussi appelé microbiome) dans les voies aériennes inférieures des sujets en bonne santé (107,108), rendant caduc le concept de stérilité des poumons sains. Actuellement, les connaissances sur le microbiome pulmonaire (chez le sujet sain et chez le sujet malade) restent parcellaires et aucune conclusion quant à leur causalité dans les maladies pulmonaires n'est possible. Les données récentes tendent à montrer une association entre microbiome pulmonaire et statut clinique, évolution de la pathologie respiratoire et impact des thérapeutiques (109–111). Dans le cas de la BPCO, la colonisation bactérienne est un facteur important contribuant à la progression de la maladie (112) et à la survenue des exacerbations infectieuse (111). Zakharkina et al, ont comparé le microbiome de 9 individus sains et de 9 individus porteurs de BPCO (113). Les auteurs ont montré une grande diversité des bactéries présentes dans les poumons des sujets sains et des sujets BPCO. Les patients colonisés par le *Pseudomonas* présentaient un microbiome avec une diversité réduite. Il semblerait donc que la sévérité de la maladie soit associée à une diminution de la diversité microbienne avec une surreprésentation de certaines espèces. Le microbiome est également modifié par l'antibiothérapie et la corticothérapie (114). Tandis que la prise d'antibiotiques seule semble diminuer le nombre de *Proteobacteria*, la prise de corticoïdes l'augmenterait. Au final, l'ensemble des résultats portant sur le microbiome pulmonaire, bien que préliminaires, confirment l'importance de développer la recherche concernant l'impact du microbiome pulmonaire sur le développement et/ou l'évolution de maladies pulmonaires.

A notre connaissance, aucune étude portant sur les relations entre microbiome pulmonaire et BPCO en milieu agricole n'a été menée. Une telle étude pourrait cependant être pertinente eu égard au fait que de nombreux métiers agricoles sont associés à une plus grande exposition à des microorganismes, et que cette exposition a pu être mise en lien avec un risque plus élevé de BPCO (115).

## f. BPCO et exposition professionnelle

Plusieurs études réalisées au début des années 2000 ont établi que l'exposition professionnelle était responsable de 15 à 20% des cas de BPCO, en particulier dans les pays industrialisés (38,116–118). En effet, dans leur environnement professionnel, certains travailleurs sont exposés à des vapeurs, gaz, poussières et fumées potentiellement nocifs pour leur fonction respiratoire (25). Plusieurs domaines professionnels sont concernés (Figure 5) :

- Le secteur minier par son exposition à la silice, aux poussières et aux fumées d'oxyde de fer (119–125)
- Les professions du bâtiment et des travaux publics présentant des expositions chronique et/ou à des niveaux excessifs de gaz, de poussières et de vapeurs mais également des expositions à des particules inorganiques telles que la silice, les fibres minérales naturelles ou artificielles, et les poussières de ciment (38,119)
- La fonderie et la sidérurgie par leur exposition à des particules minérales (poussières métalliques, charbon, silice, amiante...) et à des gaz et fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote) (119,126,127)
- L'industrie du textile et les travailleurs du coton qui sont exposés à des poussières végétales, des micro-organismes bactériens ou fongiques et à des endotoxines (119,128,129)
- Le milieu agricole, exposé à de multiples aérocontaminants tels que les endotoxines, la poussière de céréales, mais également des particules organiques et des micro-organismes (119,130,131). Ce milieu professionnel, qui est l'objet de la thèse présentée ici, fait l'objet d'une description plus détaillée dans un prochain paragraphe (voir paragraphe I.3)

De plus, l'association du tabac et de l'exposition professionnelle augmente le risque de développer une BPCO de façon additive, voire synergique (132,133). Enfin, la gravité de la maladie est proportionnelle à l'exposition (en termes de durée et d'intensité) (47).

### Secteurs professionnels et critères de causalité.

Secteur professionnel	Excès de TVO et/ou BC	Déclin accéléré du VEMS	Relation dose-effet	Excès de mortalité par BPCO
Secteur minier	+++	+++	+++	++
Bâtiment – Travaux publics	++	+	+	+
Fonderie - Sidérurgie	++	++	+	+
Textile (coton)	+++	++	++	-
Milieu céréalier	++	++	++	-
Production laitière	++	++	+	-
Elevage de porcs	++	++	++	-
Travail du bois	+	+	+	-
Soudage	+	-	+	-
Cimenterie	+	+	+	-
Usinage métaux	+	+	+	-

+++ : fort niveau de preuve : plusieurs études scientifiques de qualité, résultats concordants; ++ : niveau de preuve modéré : études peu nombreuses, résultats concordants; + : niveau de preuve limité : peu de données ou résultats contradictoires; - : pas de preuve données négatives ou absence de données.

Figure 5 – *Présentation des différents secteurs professionnels ayant un effet délétère sur la fonction respiratoire (Tableau issu de Ameille et al, 2006 (119))*

#### g. BPCO et autres facteurs de risque

Plusieurs autres facteurs de risque « mineurs » de la BPCO ont été identifiés. Néanmoins, pour la plupart d'entre eux, la littérature reste conflictuelle quant à leur rôle dans le développement de la pathologie.

Parmi eux, le régime alimentaire a souvent été évoqué. Plusieurs études ont démontré que ce dernier avait une influence sur le développement du poumon mais également sur sa capacité à répondre en cas de dommage. De façon générale, un « mauvais » régime alimentaire semble associé à une moins bonne fonction respiratoire. Une étude portant sur 73 228 femmes et 47 026 hommes suivis sur une durée de 12 ans a analysé l'association entre les nouveaux cas de BPCO (déclarés par le patient) et l'index Alternate Healthy Eating Index 2010 (AHEI-2010) (134). Cet index est calculé à partir de questionnaires

alimentaires et un score élevé est représentatif d'une alimentation saine. Les résultats de l'étude montraient qu'un score AHEI-2010 élevé était associé à un risque relatif (RR) de BPCO plus faible (RR [IC95%] : 0,67 [0,53-0,85] pour le quintile de la population ayant obtenu le plus haut score AHEI-2010, comparé au premier quintile) (135). Par ailleurs, certaines classes d'aliments étaient associées à un sur-risque de BPCO. C'est le cas pour la viande rouge et la charcuterie (136,137), alors que les fruits et légumes (138,139), le poisson (riche en acide gras polyinsaturés, notamment en Omega-3) (140) et les antioxydants (138,141–143) avaient un effet protecteur sur la fonction respiratoire.

Les antécédents de maladies et infections respiratoires peuvent également contribuer au développement d'une BPCO. En particulier, les antécédents de tuberculose ou de traitement contre la tuberculose ont clairement été identifiés comme associés à un sur-risque de BPCO (144,145). L'étude BOLD a démontré qu'un antécédent de tuberculose impliquait un risque de BPCO presque deux fois plus élevé (OR [IC95%] : 1,78 [1,17-2,72]) (146). Ce résultat était confirmé dans une méta-analyse publiée en 2013 et incluant 19 études : parmi elles, seulement deux ne mettaient pas en évidence d'association entre un antécédent de tuberculose et la présence d'un TVO alors que les 17 autres montraient une forte association (147). Par ailleurs, un asthme non contrôlé ou sévère peut avoir, à long terme, des conséquences sur les poumons similaires à celles induites par le tabac. Dans une étude longitudinale portant sur 3 099 adultes, des auteurs ont comparé des asthmatiques « actifs » à des asthmatiques « non actifs » (sujets déclarant avoir eu de l'asthme mais n'en souffrant plus au moment de l'étude) et des non asthmatiques. Les « actifs » avaient 10 fois plus de risque que les « non actifs » et les non asthmatiques d'avoir des symptômes de bronchite chronique, 17 fois plus de risque d'avoir de l'emphysème et 12,5 fois plus de risque de développer une BPCO, après ajustement sur les facteurs de confusion (148).

Enfin, le statut socio-économique est également considéré comme un facteur de risque indépendant de la BPCO. Il prend en compte les revenus du foyer, le niveau d'éducation et la taille du foyer. Ce paramètre peut également être le reflet d'autres facteurs associé à un sur-risque de la pathologie : un retard de croissance intra-utérin, une mauvaise alimentation (faible en antioxydant), une exposition au tabac, une exposition professionnelle, des infections respiratoires dans l'enfance, une exposition aux biocombustibles,... Une étude portant sur 11042 participants âgés de 35 à 95 ans montrait une association négative entre le statut socio-économique et le risque de BPCO (OR

[IC95%] = 1,23 [1,05-1,43] pour les personnes avec un faible statut socio-économique vs. haut) (149). De plus, une revue de la littérature estimait qu'un faible statut socioéconomique induisait une réduction du VEMS de 300 mL chez les hommes et de 200 mL chez les femmes, et cela après ajustement sur le statut tabagique, les expositions professionnelles et l'ethnie (150). Enfin, une étude publiée récemment et analysant des données issues de registre ou de compte-rendu d'autopsies démontrait que le taux de mortalité chez les patients BPCO était le plus élevé parmi les patients ayant un statut économique et social moyen (6).

### **3. BPCO et milieu agricole**

Les agriculteurs sont moins fumeurs que la population générale (151) mais présentent néanmoins une prévalence de BPCO plus élevée (119,130,152). Les personnes travaillant en milieu agricole sont exposées à divers gaz, poussières, produits toxiques et agents infectieux (118,153) qui pourraient engendrer des symptômes respiratoires et/ou des maladies respiratoires telles que la BPCO (154–156). Les métiers de l'agriculture forment un ensemble complexe, composé d'un large éventail d'activités où les expositions professionnelles sont dictées par la taille et le type de ferme (allant de la ferme traditionnelle familiale aux grandes entreprises agricoles), ainsi que par le type d'activité agricole (157). De plus, une même profession est susceptible d'amener des expositions différentes selon la région d'exercice (152), notamment car les poussières organiques auxquelles sont exposés les agriculteurs n'ont pas la même composition d'une région à l'autre (158). Nous nous proposons ici faire le point sur l'association entre les différents métiers de l'agriculture et le risque de BPCO en détaillant, pour chaque profession agricole, les prévalences rapportées dans la littérature et les caractéristiques de chacune d'entre elles.

#### **a. BPCO et production laitière**

De nombreuses études ont rapporté une prévalence importante de symptômes respiratoires (toux chronique, expectoration chronique, dyspnée, bronchite chronique) chez les éleveurs de bovins et les producteurs laitiers (159–164). Néanmoins, la proportion de symptômes respiratoires chroniques rapportée ne correspond pas toujours au niveau d'obstruction bronchique évaluée par un examen spirométrique. Les prévalences de BPCO en milieu de production laitière observées dans la littérature s'étendent de 4,7% à 10,7%

(133,152,159,165–167). La plupart des études explorant les producteurs laitiers et faisant intervenir un groupe « contrôle » de sujets sans aucune exposition professionnelle mettaient en avant une prévalence de BPCO significativement plus élevée dans le groupe des producteurs laitiers, et cela malgré une proportion de fumeurs plus faible que dans le groupe « contrôle » (152,159,168,169). Par ailleurs, une étude récente démontrait que les poussières organiques libérées pendant la distribution de la paille en milieu de production laitière étaient de taille assez petites pour être déposées dans l'épithélium des voies respiratoires basses et ainsi provoquer leur inflammation (170).

En milieu de production laitière, plusieurs éléments qui peuvent considérablement faire varier la prévalence de la BPCO. Une étude publiée par notre groupe à partir d'une population comprenant 219 producteurs laitiers, 130 agriculteurs non producteurs laitiers et 99 témoins démontrait que certaines tâches réalisées par les producteurs laitiers étaient susceptibles d'avoir un impact sur la fonction respiratoire (171). Par exemple, la manipulation de fourrage et/ou de paille de nourriture pour animaux était associée à des symptômes bronchiques ; la manipulation de nourriture pour animaux était également associée à un déclin de la fonction respiratoire. De plus, la modernité de la ferme, et donc les méthodes d'exercice, peuvent avoir un effet « protecteur » contre le développement d'une BPCO mais également sur le départ en retraite de façon anticipée (167). Jouneau et al. ont démontré que l'affouragement manuel et une durée élevée de paillage mécanisé étaient des marqueurs d'obstruction bronchique alors que l'utilisation d'une automotrice pour la distribution des aliments était un facteur protecteur (172). Une autre étude de notre groupe menée à partir d'une population de 575 producteurs laitiers identifiait comme facteurs associés à une prévalence de BPCO plus faible une séparation entre le bâtiment d'habitation et l'étable (*vs* habitation et étable dans le même bâtiment), une stabulation libre (*vs* stabulation entravée), la présence d'un couloir central dans l'étable et le fait d'avoir une grande exploitation (grand nombre d'hectares et cheptel important) (133). Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude américaine investiguant le risque de bronchite chronique selon le nombre d'animaux présents dans la ferme (165). Enfin, l'association entre le fait d'être éleveur en milieu de production laitière et le tabagisme peut avoir un effet additif, voire synergique, sur la fonction respiratoire (133).

## b. BPCO et élevage en espace confiné

Alors que la plupart des activités agricoles se pratiquent à l’extérieur, certains élevages ont lieu dans des espaces clos, avec une densité d’animaux parfois très élevée. Cette agriculture est souvent appelée « agriculture intensive » et concerne principalement les élevages de porcs et de volailles. Les agriculteurs travaillant dans ces élevages sont quotidiennement exposés aux moisissures, poussières, bactéries, mais également à des particules d’endotoxine et d’ammoniaque (173). Malgré cela, les prévalences d’asthme, d’allergie respiratoire et de rhinite restent moins élevées qu’en population générale (160,174). En revanche, les symptômes respiratoires, la bronchite chronique et la BPCO semblent prépondérants dans ce milieu et leur sévérité est proportionnelle au temps passé dans les bâtiments d’élevage (163,175).

L’élevage de porcs et l’élevage de volailles sont associés à des prévalences de BPCO s’élargissant jusqu’à 23,6% (176) et 31,7% (177) respectivement. Cependant, ces prévalences sont beaucoup plus modestes lorsque des critères spirométriques robustes sont utilisés pour le diagnostic de BPCO (VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% ou < Limite Inférieure à la Normale), tout en demeurant plus élevées que dans une population de sujets non exposés aux professions agricoles (152). Cette population est donc particulièrement à risque, et des mesures de prévention primaire et secondaire doivent être instaurées afin de diminuer l’incidence de la maladie dans cette population et de limiter le déclin de la fonction respiratoire parmi les agriculteurs déjà atteints d’un TVO.

L’évitement des facteurs risque (tabac, exposition professionnelle) est la première mesure à prendre pour ralentir l’évolution de la maladie. Dans le contexte d’exposition professionnelle, il est donc recommandé de porter un masque afin de limiter l’inhaltung de particules toxiques. Cependant, même si les éleveurs en espace confinés ont conscience de l’importance de se protéger, peu d’entre eux le font réellement. Une étude américaine a interrogé 30 éleveurs de volailles sur leur ressenti vis-à-vis des risques respiratoires engendrés par leur profession (178). Les résultats indiquaient que 75% des éleveurs travaillaient dans un environnement avec une exposition à la poussière modérée à sévère. Parmi les 30 éleveurs, plus de 50% considéraient que le port d’un masque était très important mais seulement 17% en portaient un durant leurs tâches professionnelles. Par ailleurs, une étude randomisée réalisée dans 80 fermes (54 élevages de porcs et 26 élevages de bovins) montrait que, chez les éleveurs de

porcs, le simple fait d'informer l'éleveur du niveau de concentration en poussière de son étable et de lui donner des conseils pour éviter d'inhaler ces poussières (port d'un masque) réduisait le niveau de poussières inhalées de 20 à 30% (179).

### c. BPCO et culture

Tous les agriculteurs ne pratiquant pas d'élevage seront considérés dans ce document comme « cultivateurs ». Les résultats concernant le risque de BPCO chez les cultivateurs sont discordants d'une étude à l'autre. Ceci pourrait s'expliquer par la diversité des activités professionnelles dans ce milieu. Alors que certaines études mettent en avant un sur-risque de BPCO et un déclin accéléré de la fonction respiratoire chez les « manutentionnaires de grains » (180), d'autres études démontrent au contraire que les cultivateurs de certains fruits bénéficiaient d'une meilleure fonction respiratoire qu'une population de référence du même pays mais n'ayant jamais exercé cette profession (181). Plusieurs études transversales montrent une prévalence de symptômes respiratoires plus élevée et une accélération du déclin du VEMS chez les céréaliers par rapport à un groupe de témoins sans exposition professionnelle, avec une relation dose-effet entre le niveau d'exposition et l'intensité des symptômes et la vitesse du déclin du VEMS (182). Dans ce milieu professionnel, la présence d'endotoxines semble être le principal facteur de risque d'altération de la fonction respiratoire (183).

Comme dit précédemment, une même profession peut présenter des expositions et donc des risques de BPCO très différents selon le mode d'exercice. En particulier, les cultivateurs sous serre (« greenhouse workers » en anglais) sont caractérisés par des conditions climatiques difficiles (fort taux d'humidité et température élevée) et sont exposés à diverses particules chimiques et organiques (pesticide, bactéries, moisissures, ...) (184). Une récente étude chinoise s'est intéressée au risque de BPCO dans cette population. Pour cela, 5 420 travailleurs sous serre ont été inclus : 2 168 cultivaient des légumes, 1 084 des champignons, 1 355 des fleurs et 813 élevaient des volailles (sous serre également). La prévalence de la BPCO évaluée par un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% était de 17,5% (25,5% chez les plus de 40 ans) et était variable d'un type d'activité à l'autre (12,6% chez les cultivateurs de légume, 17,9% chez les cultivateurs de fleurs, 20,8% chez les éleveurs de volailles et 24,3% chez les cultivateurs de champignons) et d'une région à l'autre (15,6% dans les plaines, 19,4% dans les zones côtières et 20,2% en montagne) (185).

Enfin, les cultivateurs sont souvent exposés aux pesticides (qui incluent les insecticides, les raticides, les fongicides et les herbicides) qu'ils utilisent pour lutter contre les animaux et plantes nuisibles aux plantations (186). Cependant, les substances chimiques présentes dans les pesticides peuvent également avoir un effet délétère sur la santé. Le taux d'incidence pour les maladies causées par l'exposition aux pesticides est estimé à 1,17 pour 100 000 équivalents temps plein (187). Ces produits sont principalement administrés sous forme de spray favorisant l'inhalation des particules toxiques par l'agriculteur diffusant le produit et favorisant le développement de pathologies respiratoires. Deux revues de la littérature publiées récemment rapportent une association significative entre l'utilisation de pesticides et la présence de symptômes respiratoires, le développement d'asthme, de bronchite chronique et de BPCO même si les causes exactes restent à déterminer (188,189). Enfin, une étude indienne publiée en 2009 comparait 348 témoins sans exposition aux pesticides à 223 vaporisateurs « occasionnels » et 153 vaporisateurs « réguliers » de pesticides. Les témoins et les vaporisateurs occasionnels avaient un rapport VEMS/CVF similaire ( $91.5 \pm 14.1$  et  $88.2 \pm 15.1$ , respectivement) alors que les vaporisateurs réguliers avaient un rapport VEMS/CVF significativement plus faible que ces deux premiers groupes ( $84.6 \pm 16.1$ ,  $p=0.027$  vs. vaporisateurs occasionnels), démontrant ainsi une association dose-effet entre l'exposition aux pesticides et le déclin de la fonction respiratoire (190).

#### **d. BPCO et exposition multiple**

Une grande partie des agriculteurs ont pour habitude de cumuler plusieurs activités, soit en élevant plusieurs types d'animaux, soit en associant élevage et culture, multipliant ainsi les expositions. Plusieurs études ont donc investigué le risque de BPCO chez ces agriculteurs, afin de déterminer si la multiplicité des expositions induisait un effet additif voire synergique sur le risque de développer une BPCO.

Dans une étude publiée en 2004, Monso et collaborateurs ont recueillis des données spirométriques (avant et après la journée de travail), des mesures concernant le lieu de travail (superficie, température, humidité et mesure de concentration en aérocontaminants) et ont fait remplir des questionnaires portant sur les symptômes respiratoires à 105 agriculteurs non-fumeurs travaillant en espace confiné (163). Ces agriculteurs élevaient des porcs (78,1%), des bovins (30,5%), des vaches laitières (21,9%) et des volailles (31,4%). Dans cet

échantillon d'agriculteurs, la température, la superficie et le taux d'humidité du lieu de travail n'étaient pas associés à un sur-risque de BPCO. Parmi les quatre aérocontaminants mesurés (dioxyde de carbone, ammoniac, poussière et endotoxine), seules les poussières étaient associées à un sur-risque de BPCO, et cela avec une relation dose-effet (OR[IC95%] : 2,54 [0,32-20,27] et 6,60 [1,10-39,54] pour le troisième et le quatrième quartiles, respectivement, vs. premier/deuxième quartiles après ajustement sur l'âge, le sexe et le type d'élevage).

Dans une étude norvégienne basée sur 4735 agriculteurs, Eduard et collaborateurs considéraient les cultivateurs de céréales exclusifs comme groupe de référence et démontraient que, parmi les agriculteurs atopiques, les sujets élevant des animaux et cultivant des céréales avaient une prévalence de BPCO 2,5 fois plus élevée que les cultivateurs exclusifs (14,8% vs 6,0%, respectivement ; OR [IC95%] : 5,5 [1,4-21]) (115). En revanche, les prévalences n'étaient pas différentes entre ces deux groupes quand seuls les agriculteurs non atopiques étaient étudiés (12,2% vs 10,5%, respectivement ; OR [95%IC] : 1,4 [0,92-2,1]). Parmi les aérocontaminants mesurés, ceux qui étaient associés à un sur-risque de BPCO étaient les poussières organiques (OR [IC95%] : 1,2 [1,0-1,4]), les endotoxines (OR [IC95%] : 1,2 [1,0-1,5]) et les acariens (OR [IC95%] : 1,2 [1,0-1,3]).

#### 4. Objectifs

Même si elle ne touche qu'une partie seulement de l'ensemble des porteurs de BPCO, la « BPCO agricole » reste un problème de santé majeur. Certaines professions agricoles, ou pratiques agricoles, semblent être plus à risque que d'autres : c'est le cas pour la production laitière et l'élevage en espaces confinés. De plus, il existe un effet synergique entre le tabac et plusieurs professions agricoles sur le déclin de la fonction respiratoire (133). Toutefois, les connaissances épidémiologiques relatives à la BPCO professionnelle en milieu agricole sont principalement basées sur des études portant sur quelques centaines de sujets seulement ou ne comportant pas de groupes de sujets « contrôles » sans exposition professionnelle. L'objectif principal des travaux présentés dans cette thèse était donc d'établir un état des lieux sur la prévalence de la BPCO en milieu agricole à partir de critères diagnostic robustes et selon le type d'activité exercé à partir des données de la littérature et de deux nouveaux échantillons de sujets travaillant en milieu agricole. La réponse à cet objectif sera apportée dans la partie Résultats de cette thèse selon deux méthodes : d'une part en recueillant nous-mêmes des données dans une population majoritairement agricole, d'autre part en utilisant les données de

la littérature au travers d'une revue systématique et d'une méta-analyse. Un des objectifs secondaires consistait à établir un questionnaire de screening adapté aux professionnels du milieu agricole afin d'identifier les sujets redevables d'une spirométrie. La BPCO souffrant d'un fort taux de sous-diagnostic, et le milieu agricole étant reconnu comme particulièrement à risque pour cette maladie, il était primordial de trouver une solution permettant d'identifier les malades et ainsi de pouvoir les prendre en charge aux premiers stades de leur maladie pour limiter le déclin de leur fonction respiratoire. Ensuite, cette thèse a permis de décrire les habitudes tabagiques des agriculteurs. La fumée du tabac étant le facteur de risque principal de la BPCO et les agriculteurs étant historiquement considérés comme moins tabagiques que la population générale, cette mise au point nous paraissait indispensable afin d'établir une mise à jour de la prévalence du tabagisme en milieu agricole. Enfin, cette thèse se propose d'étudier la prévalence de l'anxiété et la dépression en milieu de production laitière, ainsi que l'impact de la BPCO sur ces pathologies. Cet objectif fait suite à une forte collaboration avec la MSA de Besançon, comme évoqué dans le préambule, qui est très impliquée dans la prévention du suicide et des pathologies psychologiques en milieu agricole.



## II. MATERIEL ET METHODE

---

Les articles présentés dans la partie Résultats s'appuient sur la population de deux études : l'étude BM3R (BPCO MSA 3 Régions) et l'étude BalistiC (BPCO en milieu rural : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte). Dans cette partie, les résumés des protocoles de ces deux études sont présentés. Par ailleurs, les méthodes statistiques utilisées seront présentées.

### 1. Étude BM3R

L'étude BM3R est une étude épidémiologique observationnelle multicentrique transversale descriptive et analytique. Cette étude est le fruit d'une collaboration étroite entre la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Besançon. En effet, la MSA accorde depuis de nombreuses années un intérêt majeur à la prévention des risques et des maladies professionnelles ainsi qu'à la sécurité au travail de ses adhérents. Elle mène de multiples actions de prévention en matière de santé publique, notamment à travers les journées de bilans de santé gratuits appelés « Instants Santé » qui s'inscrivent dans une démarche de médecine préventive et d'éducation sanitaire. Ces « Instants Santé » proposent aux assurés un bilan biologique et divers examens complémentaires en fonction de leur âge et des risques auxquels ils sont exposés, à savoir une audiométrie, une tonométrie (mesure de la tension oculaire), un test pour la vision de près et de loin, un suivi bucco-dentaire, un dépistage de la maladie du poumon de fermier (spécifique de la Franche-Comté), et enfin la détection de la BPCO grâce à une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR). Le CHU est particulièrement investi dans ces journées de bilan de santé notamment en proposant des formations régulières aux infirmiers diplômés d'état (IDE) faisant réaliser les EFR lors des Instants Santé.

Les Instant Santé de la MSA ont lieu tout au long de l'année. L'étude multicentrique présentée ici est une enquête effectuée à partir d'une campagne de dépistage de la BPCO réalisée dans deux régions françaises, la Franche-Comté et la Bretagne, et un département (la Gironde) sur une période de 7 mois (d'octobre 2012 à mai 2013). Cette étude était financée et portée par la Caisse Centrale de la MSA (CCMSA) et coordonnée par la MSA de Franche-

Comté. La population ciblée par la campagne était représentée par les personnes âgées de 40 à 74 ans se rendant aux « Instant Santé » (exploitants agricoles, salariés agricoles, professions tertiaires, ayants droits, actifs ou retraités). La priorité de la campagne était d'effectuer un dépistage chez l'ensemble des adhérents âgés de 40 à 74 ans (tabagiques ou non) afin de détecter dans cette population les sujets ayant une BPCO, y compris parmi les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, de manière à pouvoir intervenir (par des mesures d'éviction et d'éducation thérapeutique) à un stade précoce de la maladie et d'éviter l'aggravation et les complications ainsi que les dépenses associées qui lui incombent (13).

**L'objectif principal** de l'étude était d'estimer, au sein de la population ayant participé à la campagne, la prévalence de la BPCO (définie par un rapport VEMS/CVF<70% après bronchodilatateurs), en précisant le stade de celle-ci dans la classification du GOLD. La même estimation était effectuée en tenant compte de la LIN du rapport VEMS/CVF (voir chapitre I.1.b).

Les **objectifs secondaires** étaient :

- d'étudier la sensibilité et la spécificité des symptômes pour le diagnostic de BPCO
- d'étudier l'association entre les différents secteurs d'activité professionnelle (emploi administratif, production laitière, agriculture mixte, production céréalière, élevage de volailles, élevage de porcs, ...) des sujets d'une part, et l'existence d'une BPCO d'autre part ; ces différentes associations étaient étudiées après prise en compte du facteur tabac (stratification et/ou ajustement)
- d'établir un questionnaire de screening adapté aux professionnels du milieu agricole afin d'identifier les sujets redéposables d'une spirométrie.

Tous les sujets de 40 à 75 ans participant aux Instants Santé durant la période d'étude (octobre 2012 à mai 2013) étaient invités à participer à l'étude BM3R. Les sujets acceptant de participer réalisaient une spirométrie avec test de réversibilité (4 bouffées de 100 µg de  $\beta_2$  agoniste de courte durée d'action, le salbutamol) si leur rapport VEMS/CVF était inférieur à 70% et/ou à la LIN. Les participants remplissaient également un auto-questionnaire concernant leurs antécédents respiratoires (asthme, bronchite chronique, emphysème, dilatation des bronches, poumon de fermier, tuberculose,...) et cardiovasculaires, leurs symptômes respiratoires (toux, expectoration et dyspnée), les allergies, les habitudes tabagiques et l'historique professionnel (Annexe 2). Les IDE réalisant les Instants Santés

collectaient également des données démographiques des participants (date de naissance, sexe, taille, poids,...).

Durant la période d'inclusion, 17 213 personnes de 40 à 75 ans ont été invitées à participer aux Instants Santé et 10 085 ont accepté ; seulement 6 404 personnes au total se sont effectivement rendues aux Instants Santé. 5 263 ont accepté de participer à l'étude BM3R, ont réalisé un examen spirométrique et ont rempli leur auto-questionnaire. Enfin, 168 spirométries étaient ininterprétables, laissant une population de 5095 sujets pour les analyses finales. Parmi ces 5095 sujets, 980 étaient des « témoins » sans exposition professionnelle : ces témoins travaillaient principalement dans des banques, assurances et administrations. Ces témoins étaient recrutés par la même procédure que les agriculteurs.

Un comité d'éthique a approuvé l'étude BM3R (Comité de Protection des Personnes Est ; 13-682) et un formulaire de consentement éclairé a été signé par tous les participants.

## **2. Etude BalistiC**

L'étude BalistiC est une étude mono-centrique de type cas-témoins exposé-non exposé dans laquelle les « cas » étaient des sujets BPCO et les « exposés » étaient des sujets producteurs laitiers.

### **a. Objectifs**

Les objectifs de cette étude étaient de :

- caractériser les patients atteints de BPCO « agricole » en terme de dyspnée, de qualité de vie, de fonction respiratoire (distension, diffusion du CO, réversibilité de l'obstruction et/ou de la distension sous traitement), d'inflammation bronchique (production bronchique de monoxyde d'azote (NO)), d'inflammation systémique, de fonction vasculaire systémique, de capacité d'exercice (distance de marche de 6 minutes et épreuve d'effort sur cycloérgomètre), et de comparer leurs caractéristiques avec celles d'un groupe de BPCO « non agricole »
- dépister la BPCO parmi les agriculteurs producteurs laitiers afin de mesurer la prévalence de la BPCO « agricole »

- préciser les facteurs de risque étiologiques, individuels et professionnels (agricole et non agricole) de la BPCO, en comparant les caractéristiques des BPCO (agricoles et non agricoles) à des sujets contrôles non BPCO (agriculteurs et non agriculteurs)

### **b. Constitution des groupes**

Pour répondre à ces objectifs, environ 400 sujets ont été inclus dans l'étude au terme de deux visites (une visite de screening et une visite de caractérisation). Ces 400 sujets étaient répartis en 4 groupes :

- environ 100 « BPCO agricoles » (BA, « DF-COPD » en anglais) : sujets producteurs laitiers (actifs ou retraités) avec un rapport VEMS/CVF post bronchodilatateur < 70%
- environ 100 « témoins agricoles » (TA, « DF-controls » en anglais) : sujets producteurs laitiers (actifs ou retraités) avec un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur > 70%. Ces sujets étaient appariés « en fréquence » aux sujets BA sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et le nombre de paquets-année (PA)
- environ 100 « BPCO non agricoles » (BN, « NF-COPD » en anglais) : sujets non agriculteurs et n'ayant jamais travaillé dans une profession considérée comme « à risque » pour la BPCO avec un rapport VEMS/CVF post bronchodilatateur < 70%
- environ 100 « témoins non agricoles » (TN, « NF-controls » en anglais) : non agriculteurs et n'ayant jamais travaillé dans une profession considérée comme « à risque » pour la BPCO avec un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur > 70%. Ces sujets étaient appariés « en fréquence » aux sujets BN sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et le nombre de paquets-année (PA)

### **c. Critères d'inclusion et de non inclusion**

Pour être inclus dans l'un de ces 4 groupes les sujets devaient remplir les conditions suivantes.

#### **Critères d'inclusion :**

- Sujet affilié à la MSA ou dont le médecin référent adhère à la fédération des maisons de santé comtoises (FeMaSaC)
- Sujet vivant en Franche-Comté, homme ou femme, âgé de 40 à 74 ans

#### **Critères d'exclusion :**

- Sujet BPCO stade IV de la classification GOLD
- Sujet sous tutelle, sous curatelle, sous sauvegarde de la justice
- Femme enceinte
- Sujet sous corticoïdes par voie systémique ou sous immunosuppresseurs
- Sujet présentant un asthme, des bronchectasies (dilatation des bronches) et/ou une pneumopathie d'hypersensibilité (type poumon de fermier)
- Sujet avec un pronostic vital prévisible inférieur à 1 an
- Sujet exerçant la profession d'agriculteur ou assimilé, non producteur laitier (céréalier exclusif, arboriculteur, éleveur de volailles, forestier, inséminateur,...)

#### **d. Visite de screening**

Les sujets ont été recrutés à l'aide de deux structures différentes : la MSA et la FEdération des Maisons de SAnté Comtoises (FeMaSac) lors de la visite de screening. La période d'inclusion avait lieu lors de la visite de screening qui s'est étendue de septembre 2011 à octobre 2015 et s'est déroulée de la façon suivante :

- les sujets « MSA » étaient recrutés via les « Instants Santé » (bilan de santé gratuit proposé par la MSA à l'ensemble de ses affiliés). Toutes les personnes de 40 à 75 ans présentes aux Instants Santé durant la période d'inclusion étaient invitées à participer à l'étude BalistiC s'ils correspondaient aux critères d'inclusion (voir plus haut). Une partie des affiliés à la MSA travaillant dans le domaine administratif (Crédit Agricole, MSA, Groupama,...) pouvaient être inclus dans les groupes BN et TN
- les sujets « FeMaSaC » étaient recrutés par les médecins traitants adhérents à la FeMaSaC. Pour ces sujets, deux modalités de recrutement étaient retenues pour les inviter à se soumettre à un dépistage de la BPCO : (1) les médecins traitants choisissaient parmi leur patientèle les sujets correspondants aux critères d'inclusion et les convoquaient lors de journées dédiées, (2) les médecins traitants profitaient d'une consultation déjà programmée pour proposer un dépistage. Les personnes recrutées via la FeMaSaC étaient principalement des fumeurs.

Lors de cette visite, tous les sujets inclus étaient soumis à un dépistage de la BPCO avec test de réversibilité (4 bouffées de 100 µg de salbutamol (Ventoline)) si leur rapport VEMS/CVF était inférieur à 70% et/ou à la LIN. Les sujets inclus remplissaient également un auto-questionnaire concernant leurs données démographiques, leur profession, leurs antécédents

médicaux (respiratoire, cardio-vasculaire et maladies graves), leurs traitements médicamenteux et leurs habitudes tabagiques (Annexe 3).

#### e. Visite de caractérisation

Tous les producteurs laitiers ayant présenté un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% lors de la visite de screening et correspondant aux critères d'inclusion étaient invités à se rendre au CHU de Besançon pour une visite hospitalière de caractérisation jusqu'à ce que le groupe BA atteigne un effectif de 100 sujets. En parallèle, 100 sujets TA étaient également convoqués au CHU de Besançon. Ces 100 sujets étaient choisis de façon à obtenir des groupes BA et TA comparables en termes d'âge, de sexe, de statut tabagique et de nombre de PA. La même procédure était suivie pour les BN et les TN.

Lors de la visite hospitalière les examens suivants étaient réalisés :

- Un bilan biologique
- Une EFR complète comprenant la mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie corporelle totale, la mesure des débits expiratoires et inspiratoires forcés, la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et la mesure du monoxyde d'azote (NO) expiré à débits multiples. Un test de réversibilité était systématiquement réalisé grâce à l'inhalation de deux bronchodilatateurs d'action rapide ( $\beta$ 2-mimétique et anticholinergique).
- une évaluation des capacités d'exercice par le test de marche de 6 minutes et une épreuve d'effort incrémentale sur cycloergomètre. L'épreuve sur cycloergomètre permettait en outre de mesurer la distension dynamique
- une mesure de la rigidité artérielle et de la fonction endothéliale (marqueurs et facteurs de risque cardiovasculaire identifiés dans la BPCO)
- un bilan de composition corporelle par impédancemétrie
- le remplissage d'un questionnaire médical (Annexe 4) et de plusieurs auto-questionnaires concernant les symptômes et la qualité de vie (Annexe 5), l'historique professionnel pour les non-agriculteurs (Annexe 6) et les caractéristiques de la ferme et du mode d'exercice pour les producteurs laitiers (Annexe 7), le COPD Assessment Test (CAT) pour les sujets BPCO (Annexe 8), et un questionnaire sur les habitudes alimentaires (Annexe 9)

## f. Flow chart de la population

Au total, le flow-chart de la population étudiée était le suivant :

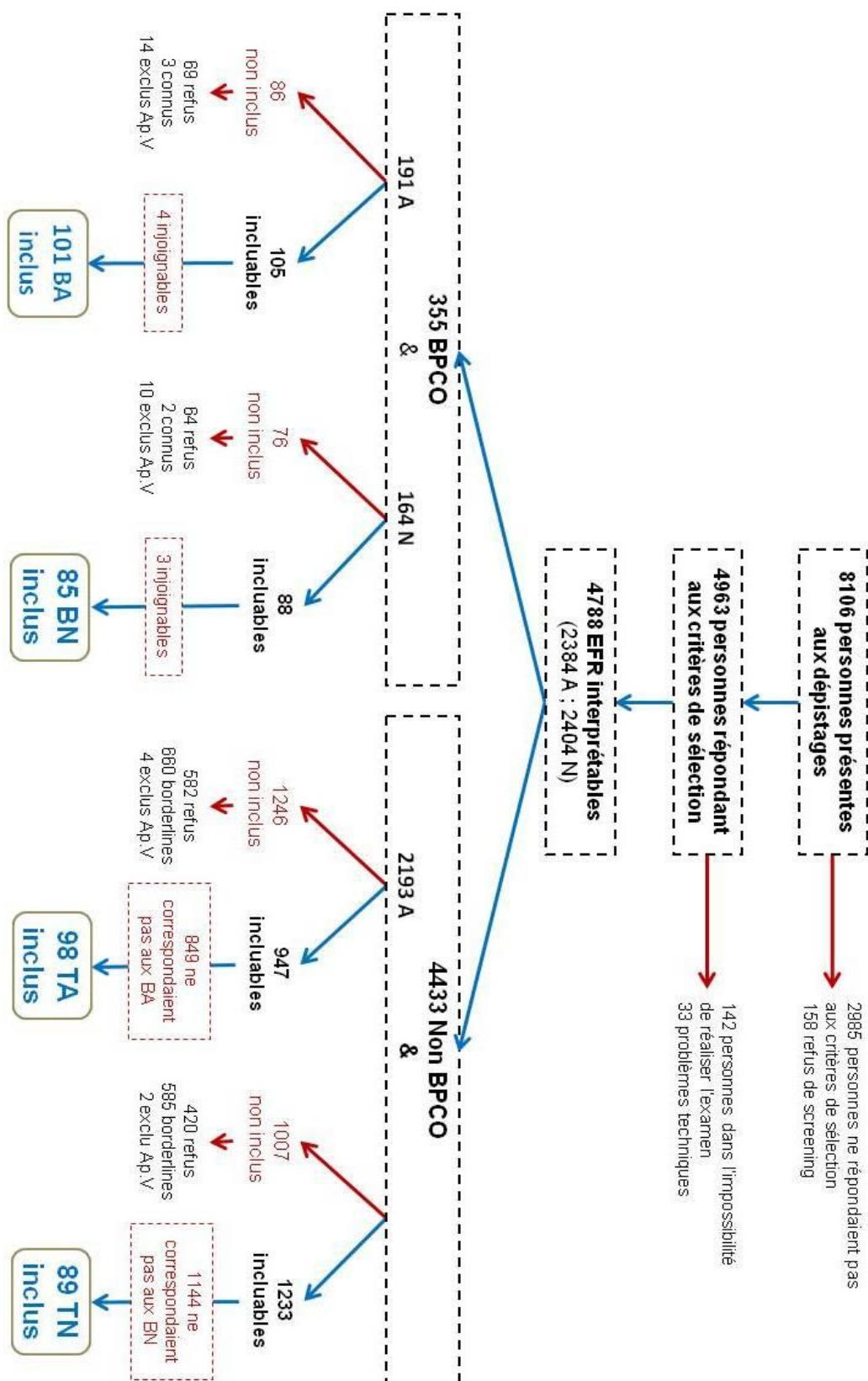


Figure 6 – Flow chart de la population BalistiC

Les articles présentés dans la partie suivante portaient, pour trois d'entre eux, sur la population de l'étude BM3R. Un seul article portait sur la population de l'étude BalistiC. En effet, l'inclusion des sujets de cette étude s'est achevée le 28 septembre 2015. Une longue période de data-management s'en est suivie (double saisie de l'ensemble des données puis vérifications des données aberrantes). A l'heure actuelle, les analyses concernant la majorité des objectifs de cette étude sont en cours de finalisation, et de prochains articles seront publiés prochainement. Enfin, un article s'appuyait uniquement sur les données de la littérature.

### 3. Approches statistiques

Pour l'ensemble des articles présentés dans la partie résultat, les variables quantitatives sont présentées sous la forme de moyenne  $\pm$  écart-type et les variables qualitatives sous la forme d'effectif (pourcentage). L'association entre une variable quantitative et une variable qualitative à deux modalités était évaluée par un test de Student et par une ANOVA lorsque la variable qualitative comportait 3 modalités ou plus. L'association entre deux variables qualitatives était évaluée par un test du Chi-Deux.

Dans cette partie, seules les approches statistiques pour lesquelles la partie « Matériel et Méthode » des articles présentés dans le chapitre suivant seront détaillées.

L'un des objectifs de cette thèse était de développer un questionnaire de screening adapté aux professionnels du milieu agricole afin d'identifier les sujets redevables d'une spirométrie. Pour cela, nous avons utilisé une régression logistique multivariée, et le modèle logit sous-jacent. En effet, la régression logistique multivariée permet de modéliser une variable qualitative binaire à partir de variables explicatives quantitatives et/ou qualitatives. Ce modèle, appelé modèle logit, s'écrit de la façon suivante :

$$\ln \left( \frac{P(Y = 1|X = x)}{1 - P(Y = 1|X = x)} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_j x_j$$

où :

Y est la variable à expliquer

X=(x<sub>0</sub>,...,x<sub>j</sub>) est le vecteur des j variables explicatives

$\beta_0, \dots, \beta_j$  sont les coefficients de régression

On obtient ainsi :

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_j x_j)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_j x_j)}$$

La première étape de cette étude a donc été d'identifier les facteurs associés au fait de développer une BPCO dans notre modèle. Ceci a été réalisé grâce à une régression logistique univariée sur toutes les variables disponibles dans notre base de données. Pour cette étape le seuil de significacité était fixé à 0,20. Pour la deuxième étape, une matrice de corrélation a été établie à partir de l'ensemble des variables identifiées dans l'étape 1. Enfin pour la dernière étape l'ensemble des variables identifiées en étape 1 et ne présentant pas de corrélation étaient insérées dans un modèle de régression logistique multivariée avec sélection de variables de type « stepwise » (méthode alternant des pas ascendants et descendants). Le modèle final représentait donc le questionnaire de screening à appliquer aux agriculteurs : les variables explicatives du modèle représentaient les items du questionnaire.

A partir du modèle final, la probabilité de développer une BPCO était calculée pour chacun des individus de notre base de données et la courbe ROC dessinée (graphique avec, en abscisse, la spécificité du modèle et en ordonnée 1-sensibilité du modèle). Finalement, la probabilité maximisant les performances du questionnaire était choisie grâce à l'index de Youden (probabilité maximisant le terme sensibilité+spécificité-1).

D'un point de vue méthodologique, l'intérêt majeur de ce genre de questionnaire réside dans la simplicité pour le remplir. Pour cela, nous avions choisi de n'utiliser que des items qualitatifs dans notre questionnaire (les variables quantitatives étaient décomposées en classe).

D'autre part, cette thèse a été l'occasion de réaliser une revue systématique suivie d'une méta-analyse portant sur le risque de BPCO, de TVO et de bronchite chronique en milieu agricole. La revue systématique a été réalisée après avoir extrait l'ensemble des articles de la littérature répondant aux critères d'inclusion. Pour cela, une « équation de recherche » a dû être élaborée. Un expert dans le domaine des méta-analyses a été contacté afin d'identifier les

mots-clés permettant d'obtenir la liste exhaustive correspondant à notre sujet de recherche. Une fois ces articles identifiés et triés une méta-analyse à effet aléatoire a pu être effectuée.

L'OR global se calculait de la façon suivante :

Soient K études  $i=1,\dots,K$  pour lesquelles le risque  $\theta_i$  à estimer est supposé identique. Soit  $y_i$  l'estimation du risque pour l'étude  $i$  et  $w_i$  sa variance.

Les risques  $\theta_i$  sont supposés être des tirages au sort d'une population d'études avec une moyenne  $\theta$  et une variance  $\tau^2$ .

Alors l'estimation par effet aléatoire de  $\theta$  est :

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^K w_i^* y_i}{\sum_{i=1}^K w_i^*}$$

avec

$$w_i^* = \frac{1}{\frac{1}{w_i} + \frac{1}{\hat{\tau}^2}}$$

où  $\hat{\tau}^2$  est la variance inter-études

Enfin, le  $I^2$  de Higgins, pour estimer l'hétérogénéité inter-études, se calculait de la façon suivante :

On pose :

$$Q = \sum_{i=1}^K w_i (y_i - \hat{\mu})^2$$

Et ainsi :

$$I^2 = \frac{\frac{Q}{K-1} - 1}{\frac{Q}{K-1}}$$

$I^2$  peut être interprété comme la proportion de la variance entre les études due à l'hétérogénéité entre les études.



### III. RESULTATS

---

#### 1. Article 1 : Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study

##### a. Contexte et objectif

Les données de la littérature concernant la prévalence de la BPCO en milieu agricole sont très variables d'une étude à l'autre. Ces variations dépendent à la fois des critères diagnostiques utilisés et des populations analysées (populations de non-fumeurs ou de fumeurs exclusifs, âge moyen, etc).

Cet article avait donc pour objectif, à partir de la population BM3R, d'estimer la prévalence de la BPCO des agriculteurs et de la comparer à un groupe de témoins sans exposition professionnelle (« contrôles »). La prévalence était estimée avec des critères robustes (critères GOLD et LIN avec test de réversibilité) et les comparaisons entre agriculteurs et contrôles prenaient en compte les différents facteurs de confusion pouvant avoir un impact sur cette prévalence (âge, tabagisme, durée d'exposition, sexe). La prévalence de la BPCO était ensuite estimée par type d'activité (éleveurs de bovins, éleveurs de porcs, éleveurs de volailles, éleveurs de plusieurs types d'animaux, cultivateurs exclusifs et agriculteurs « autres ») et par région d'activité.

Dans la population BM3R, les sujets de Gironde présentant un faible effectif (n=391) par rapport aux deux autres régions, il a été choisi de les exclure de l'analyse. Ainsi, la population analysée dans cet article était composée de 3 721 bretons (796 « contrôles » et 2 925 agriculteurs) et de 983 francs-comtois (121 « contrôles » et 862 agriculteurs) portant l'effectif total à 4 704 sujets.

##### b. Manuscrit

Article “Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study”.  
**Guillien A**, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, Berger P, Jouneau S, Monnet E, Mauny F, Laplante JJ, Dalphin JC, Degano B. *European Respiratory Journal* 2016.



ORIGINAL ARTICLE  
COPD

## Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study

Alicia Guillien<sup>1</sup>, Marc Puyraveau<sup>2</sup>, Thibaud Soumagne<sup>1,3</sup>, Stéphanie Guillot<sup>4</sup>, Fabrice Rannou<sup>5</sup>, David Marquette<sup>4</sup>, Patrick Berger<sup>6</sup>, Stéphane Jouneau<sup>7</sup>, Elisabeth Monnet<sup>8</sup>, Frédéric Mauny<sup>2</sup>, Jean-Jacques Laplante<sup>9</sup>, Jean-Charles Dalphin<sup>3,10</sup> and Bruno Degano<sup>1,11</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Besançon, France. <sup>2</sup>Centre de Méthodologie Clinique, CHRU, Besançon, France. <sup>3</sup>Service de Pneumologie, CHRU, Besançon, France. <sup>4</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHRU, Rennes, France. <sup>5</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHRU, Brest, France. <sup>6</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France. <sup>7</sup>Service de Pneumologie, CHRÜ, Rennes, France. <sup>8</sup>Centre d'Investigation Clinique, CHRU, Besançon, France. <sup>9</sup>Mutualité Sociale Agricole, Besançon, France. <sup>10</sup>Unité Mixte de Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique Chrono-Environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France. <sup>11</sup>EA 3920, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

**Correspondence:** Bruno Degano, Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon Cedex, France. E-mail: bruno.degano@univ-fcomte.fr

**ABSTRACT** There are conflicting data regarding the magnitude and determinants of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) risk in farmers.

In a cross-sectional study of 917 nonfarming working controls and 3787 farmers aged 40–75 years, we assessed respiratory symptoms, tobacco exposure, job history (without direct exposure measurement) and lung function. COPD was defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criterion (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC) <0.70) and by the Quanjer reference equation (post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <lower limit of normal (LLN)).

The prevalence (95% CI) of COPD according to the GOLD criterion was 5.1% (4.4–5.8%) and 2.9% (1.8–4.0%) in farmers and controls, respectively ( $p=0.005$ ), and 3.1% (2.5–3.6%) and 1.5% (0.7–2.3%), respectively, for the LLN criterion ( $p<0.01$ ). For both COPD criteria after adjustment for age, sex and smoking status, COPD prevalence was similar in controls and crop farmers. Compared to controls, four job categories had a higher prevalence of COPD according to the GOLD criterion, namely, cattle breeders, swine breeders, poultry breeders and breeders of two or more livestock types. Among cattle breeders, only those from Franche-Comté had higher prevalence of COPD according to both GOLD and LLN criteria.

The prevalence of COPD in farmers is higher than in nonfarming working controls, and depends on the farming activity, the region and the criterion used to define COPD.



@ERSpublications  
Prevalence of COPD is higher in agricultural workers than in nonfarming working control subjects <http://ow.ly/RUYe8>

For editorial comments see *Eur Respir J* 2016; 47: 16–18 [DOI: 10.1183/13993003.01768-2015]

Received: Jan 27 2015 | Accepted after revision: July 29 2015 | First published online: Oct 9 2015

Conflict of interest: None declared.

Copyright ©ERS 2016

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an increasingly widespread cause of morbidity and mortality worldwide [1]. In most cases, COPD is caused by chronic irritation of the airways by inhaled substances [2]. The current therapies for COPD are poorly effective and the mainstay of management is therefore to avoid exposure to substances known to contribute to COPD development [3]. Although cigarette smoke is the most frequent single causal factor for developing COPD, causal relationships between occupational respirable exposures and development of COPD have been demonstrated [1, 2, 4]. A low prevalence of asthma and atopy has been shown in farmers and agricultural workers, but a high prevalence of respiratory symptoms related to chronic bronchitis and COPD has been established [5, 6]. Although farmers tend to smoke less often than the general population [7, 8], a higher prevalence of COPD has been suggested in subjects exposed to farm animals, especially swine, poultry and cattle [5, 9–11]. However, a cross-sectional study of the risk of COPD in farmers using nonfarming working subjects as controls is still lacking, and there are conflicting data regarding the magnitude and determinants of COPD risk in farmers [5, 9, 10]. Discrepancies in findings between studies from various countries may be due to differences in climate, working conditions and/or tobacco smoking history, but may also be secondary to differences in the definition used to define COPD. In the literature, COPD cases are defined either by spirometry-based criteria or by self-reported diagnosis of chronic bronchitis, emphysema and/or COPD [4]. When spirometry is performed, some investigators use the 5th percentile lower limit of normal (LLN) of the forced expiratory volume in 1 s (FEV1)/forced vital capacity (FVC) ratio to define COPD [5], while others use a fixed ratio of 70% [9, 10]. In addition, some investigators use pre-bronchodilator values of FEV1 and FVC [5, 10] to define COPD while others use post-bronchodilator measurements, in accordance with the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines [9].

According to the French Ministry of Agriculture, there are ~1 million persons working in farms in France. However, the burden of COPD among French farmers is currently unknown. Therefore, we performed a controlled cross-sectional study in order to determine the prevalence of and risk factors for COPD in

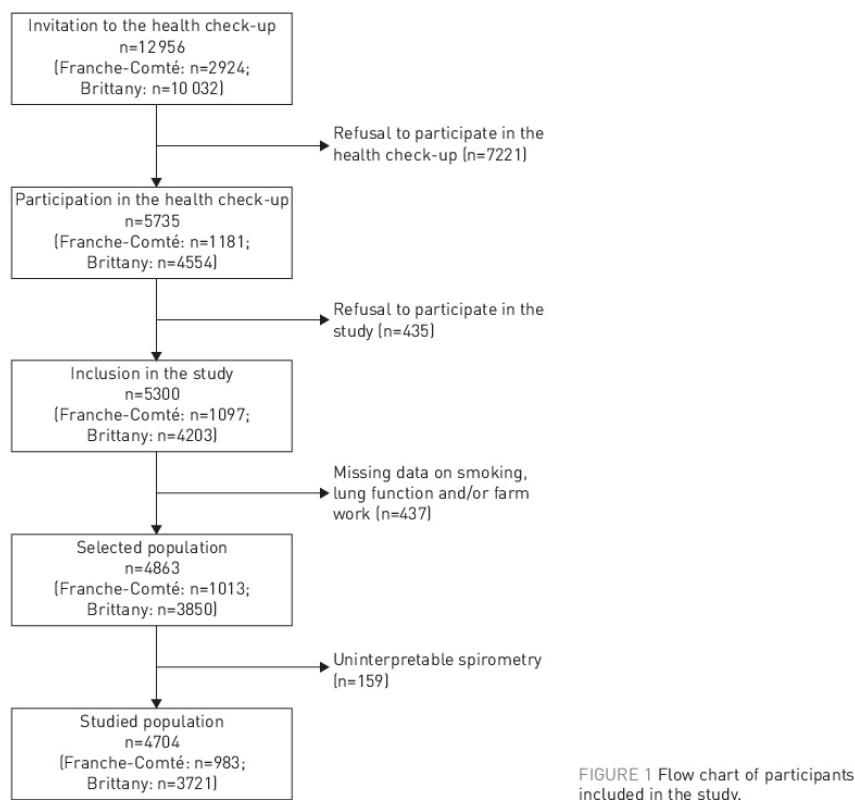


FIGURE 1 Flow chart of participants included in the study.

agricultural workers covering several farming activities in two regions of France. To this end, we analysed data collected through a real-life systematic COPD detection programme performed in consecutive subjects (farmers or nonfarming working controls) who attended a health check-up organised by the French national social security system for agricultural workers (Mutualité Sociale Agricole (MSA)).

## Materials and methods

### *Study population*

Data were collected between October 2012 and May 2013 in two French regions (Brittany and Franche-Comté) among affiliated members (farmers and administrative workers of both sexes) of the MSA. Brittany is located in the west of France, and is mainly flat and rainy with an oceanic climate. The region of Franche-Comté is a hilly and rainy region with a continental climate, located in the eastern part of France. During the study period, 12956 subjects aged 40–75 years were invited to attend a free health check-up performed at a location close to the subjects' homes. ~44% of the invited subjects participated in the check-up. Among those, 7.6% refused to participate in the COPD screening study (fig. 1).

Ethical approval was received from the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes (CPP) Est; 13–682) and written consent was obtained from all subjects.

### *Spirometry testing*

Spirometry was performed using a pneumotachograph (MedGraphics; MSE Medical, Strasbourg, France). The spirometer was calibrated at least once daily using a 3-L syringe. Nurses who performed spirometry were trained through a specific training course in a pulmonary function laboratory. According to the organisation of the health check-ups, all lung function tests were performed between 07:30 h and 12:00 h. A minimum of three adequate measurements was required for each patient and the best value was selected for the analysis [12]. Spirometry outcomes included FEV<sub>1</sub> and FVC. A bronchodilation test was applied when the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was <0.70 and/or below the LLN. Bronchodilation was performed by administering 400 µg of the short-acting  $\beta_2$ -agonist salbutamol (Ventoline; GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France). Four separate puffs of 100 µg each were given through a spacer device (Vortex; PARI PulmoMed, Nanterre, France) and the spirometry was repeated after a 10- to 15-min delay, as recommended [12]. Predicted values were based on the European Community for Steel and Coal (ECSC) equations [13]. Spirometry data were anonymised and interpreted according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations [12] by two respiratory medicine specialists (B. Degano, S. Guillot, F. Rannou or D. Marquette) via a web-based platform within 48 h.

### *COPD definition and severity*

COPD was defined according to the GOLD cut-off criterion (FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70) and according to the 5th percentile of the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio distribution (FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN) based on the ECSC equations [13]. COPD cases were categorised according to severity as stage I (FEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  predicted) *versus* stage II or higher (stage II+: FEV<sub>1</sub> <80% pred).

### *Anthropometric data and symptom questionnaire*

Height and weight measured by a nurse on the same day as the health check-up were used for the current analysis.

The self-administered questionnaire was an adapted French version of the European Community Respiratory Health Survey questionnaire, as described previously by our group [14]. The main items regarding respiratory status were personal and family history of respiratory disease, atopy, asthma (self-reported and confirmed by a doctor), asthma attack, wheezing or whistling in the chest, being woken by attacks of shortness of breath or coughing, morning cough or morning sputum in the winter, chronic bronchitis and breathlessness (questions related to the modified Medical Research Council (mMRC) stages). Self-reported asthma was defined by a positive answer to the question "Have you ever had asthma?" Chronic bronchitis was defined as cough and expectoration for  $\geq 3$  months of the year for at least two consecutive years. The presence of atopy was based on a history of hay fever, allergies, asthma, nasal symptoms not related to a cold or a flu, itchy rash and/or eczema.

Smoking history included the number of cigarettes/pipes/cigars smoked per day and dates upon which smoking was taken up/given up. From these data, the number of pack-years was calculated and the "smoking status" was defined: nonsmokers were defined as those having smoked on average less than one cigarette, one cigar or one pipe a day for a year. Current smokers smoked this amount or more and ex-smokers had stopped smoking at >1 month before the time at which they completed the questionnaire [14].

TABLE 1 Population characteristics

	Controls	Farmers (all)	Farmers (by category)					
			Crop	Cattle	Swine	Poultry	≥2 types of livestock	Other farm production
<b>Subjects</b>	917	3787	411	1638	233	192	333	980
<b>Males</b>	423 (46)	2371 (63)*	272 (66)*	998 (61)*	153 (66)*	102 (53)	209 (63)*	637 (65)*
<b>Age years</b>								
40-49	307 (34)	1200 (32)	164 (40)*	450 (27)*	73 (31)	72 (38)*	98 (29)	343 (35)
50-59	288 (31)	1181 (31)	134 (33)*	501 (31)*	86 (37)	72 (38)*	102 (31)	286 (29)
≥60	322 (35)	1406 (37)	113 (27)*	687 (42)*	74 (32)	48 (24)*	133 (40)	351 (36)
<b>BMI kg·m<sup>-2</sup></b>	25.7±4.4	26.8±4.5*	26.5±4.4*	27.1±4.7*	26.1±3.8	26.0±4.2	26.4±3.7*	27.1±4.7*
<b>Smoking status</b>								
Never	540 (59)	2571 (68)*	237 (58)	1227 (75)*	169 (73)*	127 (66)	239 (72)*	572 (58)
Former	250 (27)	736 (19)*	94 (23)*	261 (16)*	49 (21)*	36 (19)	61 (18)*	235 (24)
Current	127 (14)	480 (13)*	80 (19)*	150 (9)*	15 (6)*	29 (15)	33 (10)*	173 (18)
<b>Smoking intensity</b>								
<1 pack-year	549 (60)	2599 (69)*	238 (58)	1240 (76)*	172 (74)*	128 (67)	241 (72)*	580 (59)
1-15 pack-years	189 (21)	542 (14)*	70 (17)	194 (12)*	35 (15)*	25 (13)	42 (13)*	176 (18)
>15 pack-years	179 (19)	646 (17)*	103 (25)	204 (12)*	26 (11)*	39 (20)	50 (15)*	224 (23)
Pack-years	7.14±14.4	5.70±12.6*	7.78±14.6	4.09±10.1*	3.86±9.3*	6.76±14.0	4.98±11.5*	8.11±15.4
<b>Region</b>								
Brittany	796 (87)	2925 (77)*	327 (80)*	1091 (67)*	231 (99)*	187 (97)*	320 (96)*	769 (78)*
Franche-Comté	121 (13)	862 (23)*	84 (20)*	547 (33)*	2 (1)*	5 (3)*	13 (4)*	211 (22)*
<b>mMRC dyspnoea &gt;0</b>	165 (19)	816 (22)*	92 (23)	352 (22)*	34 (15)	44 (24)	50 (16)	244 (26)*
<b>Chronic cough</b>	106 (12)	687 (19)*	77 (19)*	296 (19)*	33 (15)	31 (17)	66 (21)*	184 (19)*
<b>Chronic sputum</b>	81 (9)	538 (15)*	52 (13)*	247 (16)*	22 (10)	24 (13)	48 (15)*	145 (15)*
<b>Atopy</b>	242 (27)	954 (26)	115 (29)	366 (23)*	58 (26)	44 (24)	93 (29)	278 (29)
<b>Pre-bronchodilator spirometry</b>								
FEV <sub>1</sub> L	3.09±0.77	3.11±0.84	3.27±0.81*	3.05±0.83	3.23±0.88*	3.09±0.85	3.14±0.85	3.13±0.84
z-score	0.69±1.03	0.52±1.10*	0.61±1.07	0.51±1.06*	0.63±1.15	0.55±1.13	0.55±1.02*	0.45±1.19*
FVC L	3.87±0.97	3.94±1.02	4.11±0.98*	3.84±1.01	4.05±1.04*	3.91±0.97	3.99±1.06*	3.98±1.00*
z-score	0.92±1.04	0.74±1.07*	0.83±1.04	0.71±1.05*	0.81±1.11	0.85±1.09	0.79±1.03	0.70±1.13*
FEV <sub>1</sub> /FVC %	80.2±6.6	79.2±7.3*	79.5±7.0	79.4±7.0*	79.6±7.6	79.0±7.0*	79.0±6.6*	78.7±7.9*
z-score	0.36±0.95	0.25±1.04*	0.25±0.99	0.31±1.00	0.32±1.09	0.16±0.97*	0.24±1.07	0.18±1.11*
PEF L·s <sup>-1</sup>	7.60±2.05	7.64±2.18	7.97±2.19*	7.49±2.13	7.91±2.09*	7.60±2.05	7.67±2.28	7.71±2.22
z-score	0.46±1.33	0.21±1.41*	0.35±1.41	0.17±1.35*	0.35±1.28	0.22±1.45*	0.20±1.47*	0.19±1.49*
FEF25-75 L·s <sup>-1</sup>	3.08±1.10	3.03±1.18	3.20±1.21	2.98±1.16*	3.18±1.30	2.98±1.10	3.01±1.16	3.02±1.20
z-score	-0.24±1.00	-0.35±1.02*	-0.29±1.06	-0.35±0.99*	-0.24±1.11	-0.43±0.94*	-0.37±0.98*	-0.39±1.05*

Data are presented as n, n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. BMI: body mass index; mMRC: modified Medical Research Council; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow; FEF25-75: forced expiratory flow at 25-75% of FVC.

\*: p<0.05 versus controls.

#### Professional history questionnaires

Data regarding professional history included the last five jobs held by the subjects, with the start and finish dates for each job. Six specific groups were identified. Subjects who declared having worked in only nonagricultural jobs without any known exposure were used as controls. The five other specific groups were exclusive crop farmers (growing cereals, fruits, potatoes, etc.), cattle breeders (either dairy farmers or meat producers), swine breeders, poultry breeders and livestock farmers breeding two or more types of livestock. To be classified in one of these five groups, subjects must have worked at the specified job for ≥10 years. To be classified in one of the four groups of breeders, subjects must have raised only the specified livestock, but could also work or have worked as crop farmers and/or worked in a job without any known exposure. All subjects who did not meet the criteria for classification in one of the six specific groups defined above were classified as "others".

#### Statistical analysis

For subjects who did not undergo post-bronchodilator spirometry despite a pre-bronchodilator result showing FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 and/or FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN, we used the fully conditional specification method to impute missing values for post-bronchodilator FVC and FEV<sub>1</sub> from pre-bronchodilator FVC and FEV<sub>1</sub> values, sex, age and tobacco history [15].

Comparisons between controls and agricultural workers for data collected in the questionnaires (age, body mass index, smoking habits, region and job types) were performed using the Chi-squared test and the t-test for qualitative and quantitative data, respectively. Moreover, we assessed the prevalence of COPD for each job category and for each smoking status (nonsmokers and ever-smokers).

Odds ratios were computed using logistic regression and adjusted for covariates that are known to be independent risk factors for COPD [16], namely age (as a continuous variable), smoking status (1–15 pack-years, >15 pack-years and <1 pack-year (reference)) [17] and sex (female as reference).

All analyses were repeated according to COPD definition (GOLD or LLN) and were performed using SAS (version 9.3; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

### Results

5300 subjects were included in the study. Among them, 596 were not analysed further either because of missing data on smoking and/or lung function and/or farm work (n=437) or because they were unable to perform appropriate spirometry (n=159) (fig. 1). The main characteristics of the 4704 remaining participants are shown in table 1. All subjects in the control group reported that they had undertaken a maximum of five jobs in their life and none of these jobs was in the farming sector. The 10 most common jobs in the control group were accountants, teachers, secretaries, computer scientists, office managers, bank clerks, sales engineers, engineers, commercial counsellors and management consultants.

Agricultural workers were more frequently male and never-smokers than unexposed control subjects. In addition, agricultural workers reported dyspnoea (mMRC score >0) and symptoms of chronic bronchitis (*i.e.* chronic cough and chronic sputum) more frequently than control subjects. The prevalence of atopy was similar in controls and in agricultural workers.

In total, 8.4% of the analysed population had a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 and 5.2% had a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN. 80 subjects with a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 and/or FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN did not undergo post-bronchodilator spirometry and their post-bronchodilator values were imputed. 221 cases of GOLD-COPD (137 (62%) in stage I and 84 (38%) in stage II+) were detected, and 131 cases (60 (46%) in stage I and 71 (54%) in stage II+) according to the LLN definition. All subjects who had COPD according to the LLN definition also had COPD according to the GOLD definition.

The prevalence of COPD was higher in agricultural workers (farmers) than in control subjects who had never had any identified occupational exposure (table 2). After adjustment for age, sex and tobacco exposure, the prevalence of COPD was approximately two-fold higher in agricultural workers than in nonfarming working control subjects, suggesting that agricultural exposure by itself was associated with an increased risk for COPD (table 2). Mean durations of exposure of the six predefined agricultural categories of jobs are shown in table 3. Subanalysis of these predefined categories of jobs demonstrated that all categories except exclusive crop farming had higher prevalence of COPD compared to controls (table 2).

The adjusted prevalence of COPD was similar in nonfarming working controls in both the regions studied (table 4). In three agricultural job categories (swine breeders, poultry breeders and livestock farmers breeding two or more types of animals), very few subjects were from the Franche-Comté region (1.1%, 2.6% and 3.7%, respectively; see table 1). Therefore, the association between agricultural job categories, COPD prevalence and regions was studied only in the three other categories, *i.e.* exclusive crop farmers, cattle breeders and “other” agricultural job categories (as defined in the methods section). After adjustment for age, sex and tobacco exposure, only cattle breeders from Franche-Comté had a higher prevalence of COPD than cattle breeders from Brittany.

The adjusted odds ratios of GOLD- and LLN-COPD for each job category after stratification by smoking status are summarised in table 5. The risk of COPD attributable to occupational exposure was much higher in nonsmokers than in ever-smokers in three job categories (cattle breeders from Franche-Comté, swine breeders, breeders  $\geq 2$  types of livestock). In addition, in cattle breeders from Franche-Comté with a smoking history, there was a two-fold increase in the risk of COPD compared with control smokers. Tobacco smoking and job exposure had an additive effect on COPD prevalence in four job categories (cattle breeders from Franche-Comté, swine breeders, breeders of more than two types of livestock and other farm production).

### Discussion

By using robust and recommended spirometric criteria, we found that the prevalence of COPD was higher in farmers than in nonfarming working control subjects. However, the prevalence of COPD was much lower than rates previously reported in farmers or nonfarming working controls from other countries.

In addition, our analysis demonstrates that the prevalence of COPD depends not only on the farming activity but also on the region in which farmers work.

Although farming is often considered a risk factor for COPD, there are few and conflicting data regarding prevalence and the magnitude of the risk [18]. In a study performed in Norway in 4735 farmers, EDUARD *et al.* [5] reported a COPD prevalence of 16.1%, ranging from 13.5% in exclusive plant producers to 17.0% in livestock producers. In a population-based study performed in Austria including a subgroup of 288 farmers, LAMPRECHT *et al.* [9] reported a prevalence of COPD ranging from 9.6% to 29.9% in farmers aged 40–70 years. In a sample of 105 nonsmoking farmers from the European Farmers' Project, MONSÓ *et al.* [10] reported a COPD prevalence of 17%. In our study, we observed a prevalence of COPD among farmers that is two- to six-fold lower than in these studies. This much lower COPD rate may have several explanations. One possible explanation is the use of post-bronchodilator spirometry in our study. The use of pre-bronchodilator spirometric measurements may lead to misclassifications of COPD and to an apparent increase of COPD prevalence. It is regularly claimed that the exclusion of subjects who report ever having asthma from studies in which only pre-bronchodilator spirometry is used for COPD diagnosis makes it possible to avoid any bias [5, 19, 20]. Nevertheless, even in healthy subjects, a bronchodilation test allows for an increase in FEV<sub>1</sub>/FVC of ~3%, which can allow subjects with pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio just below 70% to be misclassified as COPD cases [21]. In line with this, we found in our series that 44% of the subjects with a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70% would have been misclassified as having COPD if a bronchodilation test had not been performed.

The choice of the threshold for FEV<sub>1</sub>/FVC also has a clear impact on the prevalence of COPD. A fixed threshold of 70% for FEV<sub>1</sub>/FVC regardless of age increases the prevalence of COPD in older subjects [16]. By contrast, a statistically determined LLN cut-off (*i.e.* the 5th percentile of the distribution of age-specific FEV<sub>1</sub>/FVC values from a healthy, lifelong nonsmoking population) increases the prevalence of COPD in younger subjects. In the study by EDUARD *et al.* [5] the percentage of subjects with a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 was almost half (6.9%) that obtained using the LLN definition (13.5%). In contrast, in our study, the percentage of subjects with a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <LLN (5.2%) was not only much lower than that reported by EDUARD *et al.* [5], but was also lower than the percentage of subjects with pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 (8.4%). These differences are partly due to the fact that the mean age of our study population (57±9 years) was greater than that in the study by EDUARD *et al.* [5] (49±11 years).

The prevalence of COPD in farmers compared to control subjects without any identified occupational exposure has rarely been examined. Grain elevator workers and grain handlers have been shown to have accelerated decline in lung function [22]. Conversely, farm workers who grow citrus fruit, grapes or tomatoes have been reported to have better pulmonary function than controls, suggesting a "healthy worker effect" [23] or, perhaps, an effect related to a different diet in these workers. EDUARD *et al.* [5] reported that farmers who cultivated crops only had less COPD than farmers who had both crops and livestock. To the best of our knowledge, our study is the first to report that exclusive crop farmers have a prevalence of COPD that is not different to that of subjects without any identified occupational exposure, after adjustment for smoking, age and sex. In our study, the odds ratios of COPD in farmers compared

TABLE 2 Prevalence and odds ratios for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) adjusted<sup>#</sup> for age, smoking status and sex, according to the definition used to identify COPD

	GOLD			LLN		
	Cases	Prevalence	Adjusted OR (95% CI)	Cases	Prevalence	Adjusted OR (95% CI)
All subjects	221/4704	4.70 [4.08–5.30]		131/4704	2.78 [2.31–3.26]	
Controls	27/917	2.94 [1.85–4.04]	1.00	14/917	1.53 [0.73–2.32]	1.00
Farmers	194/3787	5.12 [4.42–5.82]	<b>1.94 [1.23–3.06]</b>	117/3787	3.09 [2.54–3.64]	<b>2.28 [1.24–4.20]</b>
Crop	12/411	2.92 [1.29–4.55]	1.02 [0.48–2.20]	13/502	2.19 [0.77–3.60]	1.43 [0.56–3.66]
Cattle	79/1638	4.82 [3.79–5.86]	<b>1.84 [1.12–3.02]</b>	46/1822	2.50 [1.75–3.26]	1.86 [0.95–3.66]
Swine	13/233	5.58 [2.63–8.53]	<b>2.28 [1.06–4.87]</b>	9/266	3.86 [1.39–6.34]	<b>3.02 [1.16–7.83]</b>
Poultry	11/192	5.73 [2.44–9.02]	<b>2.60 [1.11–6.08]</b>	10/226	3.65 [0.99–6.30]	<b>3.04 [1.05–8.79]</b>
≥2 types of livestock	19/333	5.71 [3.21–8.20]	<b>2.02 [1.00–4.06]</b>	11/354	3.30 [1.38–5.22]	2.13 [0.83–5.47]
Other farm production	60/980	6.12 [4.62–7.62]	<b>2.01 [1.20–3.35]</b>	28/617	4.08 [2.84–5.32]	<b>2.47 [1.26–4.84]</b>

Data are presented as n/N or % (95% CI), unless otherwise stated. Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. <sup>#</sup>: odds ratio for COPD adjusted for age (as a continuous variable), smoking status (1–15 pack-years, >15 pack-years or <1 pack-year [as reference]) and sex (female as reference).

TABLE 3 Summary of the number of years worked in each group of farmers

	Years worked
<b>Crop</b>	27.5±9.6 (10-50)
<b>Cattle (all)</b>	28.8±9.7 (10-51)
Brittany	28.6±9.6 (10-51)
Franche-Comté	29.2±10.0 (10-49)
<b>Swine</b>	27.2±9.0 (10-47)
<b>Poultry</b>	26.1±9.1 (10-46)
<b>≥2 types of livestock</b>	30.5±8.7 (10-50)
<b>Other farm production</b>	17.2±14.7 (0-52)

Data are presented as mean±SD (range).

with controls were higher than in most previous reports [5, 9, 10]. It is plausible that a lower prevalence in our control group explained at least in part these higher odds ratios. Nevertheless, as our control group declared they are not currently, and have not regularly been in contact with a farm, it is very unlikely that any agricultural environment could have had a significant effect on their pulmonary function tests. In addition, as controls and farmers were recruited during the same health check-up sessions and had a similar screening process, a selection bias in the control group is very unlikely.

Our finding that farmers working in swine or poultry confinement buildings are at higher risk of COPD has previously been suggested by some authors [18, 24], but was not confirmed by others [5]. Our cross-sectional population-based study allows us to conclude that occupation as a swine or poultry breeder is associated with a higher prevalence of COPD compared with subjects without any identified occupational exposure.

There have also been previous reports suggesting a higher risk of COPD in dairy farmers compared to unexposed subjects [5, 25, 26]. In a 12-year longitudinal study, we previously reported that dairy farmers presented a more accelerated decline in FEV<sub>1</sub>/FVC than controls [25]. In a study performed in Norwegian farmers, a higher risk of COPD in dairy farmers compared to exclusive crop farmers was observed [5]. Our study demonstrated that cattle farmers had higher prevalence of COPD than controls. The fact that this higher prevalence was restricted to cattle farmers from Franche-Comté is intriguing. This could be due to greater exposure to organic dusts in the Franche-Comté region. Indeed, animal feed and hay handling has been reported to be associated with an increased decline in FEV<sub>1</sub> in farmers [26]. Wetter hay due to meteorological factors and more frequent traditional work in smaller farms due to regional habits, combined with the fact that cattle breeders from Franche-Comté are most often dairy farmers, while those from Brittany are mainly meat producers, could at least partially explain these differences.

We acknowledge that our study suffers from some limitations. First, the estimation of COPD prevalence in our study could have been biased by the fact that only a fraction of subjects invited to the health check-up actually participated in the COPD screening programme. Nevertheless, the characteristics of the subjects

TABLE 4 Adjusted odds ratios<sup>#</sup> for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to region and definition used to identify COPD

	GOLD				LLN			
	Brittany		Franche-Comté		Brittany		Franche-Comté	
	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR
<b>Controls</b>	24/796	1.00	3/121	0.62 (0.17-2.25)	13/796	1.00	1/121	0.40 (0.05-3.26)
<b>Farmers (all)</b>	129/2925	1.00	65/862	<b>1.55 (1.11-2.16)</b>	81/2925	1.00	36/862	1.41 (0.92-2.15)
Cattle	34/1091	1.00	45/547	<b>2.46 (1.49-4.06)</b>	18/1091	1.00	23/547	<b>2.54 (1.29-5.01)</b>
Crop	8/327	1.00	4/84	1.22 (0.28-5.25)	7/327	1.00	2/84	0.67 (0.11-4.20)
Other farm production	44/769	1.00	16/211	1.34 (0.71-2.52)	29/769	1.00	11/211	1.45 (0.68-3.05)

Data are presented as n/N or OR (95% CI). Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. <sup>#</sup>: odds ratio for COPD adjusted for age (as a continuous variable), smoking status (1-15 pack-years, >15 pack-years or <1 pack-year [as reference]) and sex (female as reference).

TABLE 5 Adjusted odds ratios<sup>#</sup> for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in agricultural workers according to occupation and region after stratification by smoking status in separate models by COPD definition

	GOLD				LLN			
	≥1 pack-year		<1 pack-year		≥1 pack-year		<1 pack-year	
	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR
<b>Controls</b>	21/368	1.00	6/549	1.00	11/368	1.00	3/368	1.00
<b>Crop</b>	12/173	1.11 [0.52–2.38]	0/238		9/173	1.59 [0.63–4.02]	0/238	
<b>Cattle</b>								
Franche-Comté	20/162	1.47 [0.75–2.89]	25/385	<b>5.06 [2.04–12.57]</b>	9/162	1.40 [0.55–3.56]	14/385	<b>5.59 [1.58–19.77]</b>
Brittany	16/236	1.09 [0.54–2.19]	18/855	1.63 [0.64–4.17]	9/236	1.22 [0.48–3.09]	9/855	1.79 [0.48–6.72]
<b>Swine</b>	5/61	1.21 [0.42–3.45]	8/172	<b>3.67 [1.23–10.90]</b>	4/61	1.93 [0.58–6.45]	5/172	<b>4.79 [1.11–20.65]</b>
<b>Poultry</b>	9/64	<b>3.48 [1.39–8.70]</b>	2/128	1.44 [0.28–7.29]	7/64	<b>4.50 [1.58–12.84]</b>	0/128	
<b>≥2 types of livestock</b>	10/92	1.62 [0.71–3.71]	9/241	<b>2.92 [1.01–8.42]</b>	7/92	2.10 [0.76–5.74]	4/241	2.59 [0.56–12.00]
<b>Other farm production</b>	43/400	1.68 [0.96–2.94]	17/580	2.16 [0.84–5.56]	33/400	<b>2.54 [1.24–5.19]</b>	7/580	1.67 [0.43–6.58]

Data are presented as n/N or OR (95% CI). Unexposed controls were used as reference. Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. <sup>#</sup>: odds ratios were adjusted for age (as a continuous variable) and sex (female as reference).

who did not participate in our study are not known. The participation rate in a previous round of health check-ups organised by the MSA in 2011, as well as the characteristics of participants and nonparticipants, has recently been studied [27]. In an analysis of 27 848 invited subjects (mean age 60.7 years), the participation rate was 39.4%, a value that is very close to the participation rate in our study. A hierarchical cluster analysis of all invited subjects identified two groups of nonparticipants (men in good health who are low users of healthcare (42% of all invited subjects); and men and women in poor health who are high users of healthcare (22% of all invited subjects)) and two main groups of participants (men in good health who are low users of healthcare except for health check-ups (16% of all invited subjects); and women in good health who are high users of healthcare (20% of all invited subjects)). Given that 22% of all invited subjects who do generally not participate in check-ups are in poor health, they may have a higher prevalence of COPD than groups who do participate. Therefore, the prevalence in the participating subjects could underestimate the actual prevalence in the overall population, and this limits the generalisability of our finding to the overall population. Second, only subjects with a FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70% and/or LLN were subjected to bronchodilator testing. It has been reported that some subjects with a pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC ratio >70% and/or LLN may have a post-bronchodilator criterion of COPD due to an increase in FVC without any further change in FEV<sub>1</sub> with bronchodilators [28]. Third, the cross-sectional design of our study only allowed estimation of the prevalence of COPD, and not its incidence. In addition, contrary to longitudinal studies, no firm conclusions regarding a causal relationship can be drawn from a cross-sectional study. Constitution of cohorts with longitudinal follow-up could help to refine the effect of exposure on the development of COPD in farmers. Fourth, there is currently no job-exposure matrix for the agricultural environment that associates a job title and exposure agents through cross-tabulation within each cell with one or several indices for exposure. Groups were therefore constituted according to job titles and not according to exposure levels to specified agents. High exposure to organic dusts, endotoxins, mites, ammonia and hydrogen sulfide in farmers has been associated with a higher prevalence of COPD [5]. However, we are unable to say whether or not such an exposure was present in our subjects, and at what level. This should be further examined, because management of COPD includes avoidance of exposure to substances known to contribute to COPD development.

In conclusion, this controlled study demonstrates that farmers have a higher prevalence of COPD than unexposed subjects, supporting existing evidence of a causal relationship between occupational exposure in agriculture and development of COPD. Any estimation of the burden of COPD attributable to agricultural exposures is sensitive to the choice of COPD definition. The data reported here should guide public health efforts in terms of prevention and cessation of exposure to occupational risk factors in farmers with a view to preventing and reducing COPD-related disability and mortality. Nevertheless, more research is needed to identify either environmental or biological agents that cause development of COPD in each subgroup of farmers.

#### Acknowledgements

The authors would like to express their appreciation to the subjects who participated in the study. The authors also thank the clinical staff who contributed to the measurements. We are indebted to Cécile Travers (Mutualité Sociale

Agricole (MSA), Besançon, France) and Morgane Billard (Institut pour la Santé de l'Ouest, Carquefou, France) for organising the COPD screening programme. We also would like to thank the staff of the MSA (Paris, France), especially Hervé Treppoz and Jean-Louis Deutscher for their unwavering assistance and support. The authors thank Fiona Ecarot (EA3920, University Hospital Besançon, Besançon, France) for editorial assistance.

## References

- 1 Omland O, Würtz ET, Aasen TB, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40: 19–35.
- 2 Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and vapors, gases, dusts, or fumes (VGDF): a meta-analysis. *COPD* 2015; 12: 374–380.
- 3 Barnes PJ. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Future treatments. *BMJ* 2006; 333: 246–248.
- 4 Eisner MD, Anthonisen N, Coulam D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
- 5 Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 2009; 136: 716–725.
- 6 Robbie P, Spierenburg EA, Draijer C, et al. Shifted T-cell polarisation after agricultural dust exposure in mice and men. *Thorax* 2014; 69: 630–637.
- 7 Levêque-Morlaix N, Tual S, Clin B, et al. The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 61–73.
- 8 Hoppius JA, Umbach DM, Long S, et al. Respiratory disease in United States farmers. *Occup Environ Med* 2014; 71: 484–491.
- 9 Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.
- 10 Monsó E, Riu E, Radon K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am J Ind Med* 2004; 46: 357–362.
- 11 Dalphin JC, Maheu MF, Dussaucy A, et al. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J* 1998; 11: 1287–1293.
- 12 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- 13 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: Suppl. 16, 5–40.
- 14 Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1493–1498.
- 15 van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007; 16: 219–242.
- 16 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.
- 17 de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
- 18 Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 17–27.
- 19 Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1292–1300.
- 20 Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671–677.
- 21 Pérez-Padilla R, Torre Bouscoulet L, Vázquez-García JC, et al. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 200 µg de salbutamol. [Spirometry reference values after inhalation of 200 microg of salbutamol]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 530–534.
- 22 Kennedy SM, Dimich-Ward H, Desjardins A, et al. Respiratory health among retired grain elevator workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 59–65.
- 23 Gamsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, et al. Smoking, respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest* 1992; 101: 1361–1368.
- 24 Viegas S, Faisca VM, Dias H, et al. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. *J Toxicol Environ Health A* 2013; 76: 230–239.
- 25 Gaiet M, Thaon I, Westeel V, et al. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur Respir J* 2007; 30: 97–103.
- 26 Thaon I, Thiebaut A, Jochault L, et al. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J* 2011; 37: 767–774.
- 27 Pelc A, Danguy V, Gosselin S, et al. Les Invités aux Instants Sante en 2011: Profil de Consommation de Soins des Participants et des Non Participants. [www.msa.fr/lfr/documents/98830/9488297/Les+invit%C3%A9s+aux+Instants+Sant%C3%A9+2011.pdf](http://www.msa.fr/lfr/documents/98830/9488297/Les+invit%C3%A9s+aux+Instants+Sant%C3%A9+2011.pdf) Date last updated: November 2013.
- 28 García-Rio F, Pino JM, Dorgham A, et al. Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397–405.

## 2. Article 2 : Case-finding for persistent airway obstruction in farmers: a questionnaire with optimal diagnosis criteria

### a. Contexte et objectif

Une grande majorité des porteurs de BPCO ignorent leur maladie. La solution idéale pour diagnostiquer tous les malades serait d'effectuer un examen spirométrique à l'ensemble de la population des plus de 40 ans. Cependant, cette solution semble irréalisable non seulement car elle induirait un coût trop élevé, mais également par manque d'accès aux examens de référence (seuls une minorité de médecins traitants possède un spiromètre dans son cabinet, et plus particulièrement en milieu rural). Le GOLD recommande de réaliser un dépistage chez toutes les personnes de plus de 40 ans présentant au moins un symptôme respiratoire et une exposition (tabagique et/ou professionnelle). Toutefois, les symptômes restent peu sensibles pour le diagnostic de la BPCO qui demeure longtemps asymptomatique dans ses premiers stades.

L'objectif de l'article présenté ici était de trouver une solution permettant d'améliorer le rapport coût/efficacité pour le dépistage de la BPCO en milieu agricole. Pour remplir cet objectif, l'idée était de créer un « questionnaire de screening ». Ce questionnaire était composé de la combinaison d'items dont la modélisation par régression logistique multivariée obtenait la meilleure aire sous la courbe ROC. Une fois le modèle obtenu, la probabilité de développer une BPCO de chaque individu était estimée grâce aux coefficients beta de la régression logistique multivariée et à la fonction logit. Enfin, une valeur seuil de cette probabilité a été déterminée grâce à l'index de Youden, permettant d'identifier les individus « à risque » et donc redatables d'une spirométrie.

Pour cela, la population BM3R a été utilisée. Celle-ci a été divisée, aléatoirement, en deux : deux tiers de la population ont servis à développer le questionnaire et le tiers restant à le valider par la méthode du bootstrap.

### b. Manuscrit

Article “Case-finding for persistent airway obstruction in farmers: a questionnaire with optimal diagnosis criteria”. **Guillien A**, Soumagne T, Puyraveau M, Berger P, Guillot S, Rannou F, Jouneau S, Mauny F, Laplante JJ, Dalphin JC, Degano B. *American Journal of Preventive Medicine* 2017.

## Case-Finding for Persistent Airway Obstruction in Farmers: A Questionnaire With Optimal Diagnosis Criteria

Alicia Guillien, MS,<sup>1</sup> Thibaud E. Soumagne, MD,<sup>2</sup> Marc Puyraveau, PhD,<sup>3</sup> Patrick Berger, MD, PhD,<sup>4</sup> Stéphanie L. Guillot, MD,<sup>5</sup> Fabrice Rannou, MD,<sup>6</sup> Stéphane Jouneau, MD, PhD,<sup>7</sup> Frédéric J. Mauny, MD, PhD,<sup>3</sup> Jean-Jacques Laplante, MD,<sup>8</sup> Jean-Charles Dolphin, MD,<sup>2,9</sup> Bruno Degano, MD, PhD<sup>1,10</sup>

**Introduction:** Appropriate identification of subjects who are candidates for spirometry through case-finding questionnaires may help solve the problem of chronic obstructive pulmonary disease misdiagnosis. The performance of case-finding questionnaires depends at least partially on the characteristics of the population used for their development. The use of an accurate threshold for the forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity ratio to define persistent airway obstruction is also vital in ascertaining chronic obstructive pulmonary disease.

**Methods:** Using a population examined between October 2012 and May 2013 that included a large subset of agricultural workers both exposed and unexposed to tobacco smoking, the authors aimed to select a combination of items that would identify persons most likely to have persistent airway obstruction defined as forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity less than the lower limit of normal according to the Global Lung Initiative-2012 equations. Two thirds of the population ( $n=3,397$ ) were randomly selected to develop a questionnaire, and one third ( $n=1,698$ ) was reserved for questionnaire validation. Statistical analysis was performed in 2016.

**Results:** The selected items were sex, dyspnea, BMI, tobacco smoking habits, age, history of respiratory diseases, and history of occupation at risk. The C-index of the model was 0.84 (95% CI=0.80, 0.88) for the development population and 0.76 (95% CI=0.66, 0.86) for the validation population. Using the selected items in combination, the sensitivity and specificity in identifying persistent airway obstruction were 76% and 77%, respectively, in the development population (and 68% and 73%, respectively, in the validation population) for a threshold value of 2.50%.

**Conclusions:** This seven-item questionnaire is the first developed from a population comprising a large subset of agricultural workers and using the Global Lung Initiative-2012 equations.

*Am J Prev Med 2017;41(1):1-11. © 2017 American Journal of Preventive Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.*

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease that has become one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide.<sup>1</sup> Diagnosis of COPD remains challenging, and as few as 20% of those who have COPD are actually identified, whereas more than half of patients who receive a diagnosis of COPD are in fact misdiagnosed.<sup>2,3</sup>

Although tobacco smoking is the single most important causal factor for COPD,<sup>4,5</sup> occupational exposures account for 15%–20% of all COPD cases.<sup>4,6–9</sup> When combined, smoking and occupational exposures may

From the <sup>1</sup>Equipe d'Accueil (EA) 3920, Université de Franche-Comté, Besançon, France; <sup>2</sup>Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Besançon, France; <sup>3</sup>Centre de Méthodologie Clinique, CHRU, Besançon, France; <sup>4</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Pessac, France; <sup>5</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHU, Rennes, France; <sup>6</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHU, Brest, France; <sup>7</sup>Service de Pneumologie, CHU, Rennes, France; <sup>8</sup>Mutualité Sociale Agricole, Besançon, France; <sup>9</sup>Unité Mixte de Recherche du Centre National de la Recherche Scientifique Chrono-Environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France; and <sup>10</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHRU, Besançon, France

Address correspondence to: Bruno Degano, MD, PhD, Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon Cedex, France. E-mail: bruno.degano@univ-fcomte.fr.

0749-3797/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.06.031>

have either an additive or a synergistic effect on COPD.<sup>10</sup> Some farming jobs, presumably because they expose to organic and inorganic dusts and gases, are associated with higher prevalence of COPD than jobs from the service sector (tertiary jobs).<sup>9</sup> Most of these cases however are undiagnosed,<sup>11</sup> perhaps because prevalence of tobacco smoking is lower in farmers than in subjects with tertiary jobs.<sup>12</sup>

Several approaches have been proposed to improve COPD diagnosis. Systematic COPD screening by spirometry is currently not recommended, as global costs of such an approach would outweigh individual benefits.<sup>13</sup> A radically different approach, recommended by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), is to perform spirometry only in subjects who report at least one COPD-related symptom in addition to exposure to at least one risk factor for the disease.<sup>4</sup> This strategy displays good specificity but is more likely to identify advanced forms of COPD. A third alternative, thought to optimize the cost/effectiveness ratio, is to use a case-finding approach that consists of performing spirometry only in at-risk subjects who are identified by questionnaires.<sup>14</sup>

The performance of case-finding questionnaires depends at least partially on the characteristics of the population used for their development, and on the criteria used to define persistent airway obstruction.<sup>15</sup> Most available questionnaires were constructed with populations of ever smokers, thus neglecting the fact that COPD may develop in never smokers with occupational exposures. Furthermore, there is increasing evidence that a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV1/FVC) ratio below the statistically based, age-specific lower limit of normal (LLN) is a more appropriate criterion to define persistent airway obstruction than the fixed cut-off of 0.70.<sup>16</sup> Nevertheless, most questionnaires developed for COPD case-finding currently do not use this post-bronchodilator LLN cut-off.

A screening questionnaire and its associated nomogram were therefore developed and validated for the identification of persistent airway obstruction defined by a post-bronchodilator FEV1/FVC ratio below LLN among a population comprising a large subset of agricultural workers with various tobacco exposures and occupations. The performances of different diagnostic strategies are also compared, either by case-finding with the developed questionnaire, by systematic screening, or by case-finding with the GOLD diagnosis recommendations.

## METHODS

### Study Population

Data were collected from October 2012 to May 2013 in nine departments from three different French regions (Doubs, Haute-

Saône, Jura, Territoire de Belfort, Finistère, Ille-et-Vilaine, Côtes-d'Armor, Morbihan, and Gironde) among affiliated members of the French national social security system for agricultural workers (Mutualité Sociale Agricole). During this period, 17,213 subjects aged 40–75 years were invited to attend a free health checkup, according to a procedure described elsewhere (Figure 1).<sup>9</sup>

Ethical approval was received (Comité de Protection des Personnes Est; 13-682), and written consent was obtained from all subjects.

### Measures

Spirometry was performed using a calibrated pneumotachograph, as previously described.<sup>9</sup> A bronchodilator test was proposed to all subjects with a baseline FEV1/FVC ratio <LLN, according to the Global Lung Initiative (GLI)-2012 equations.<sup>17</sup> Persistent airway obstruction was defined by a post-bronchodilator FEV1/FVC ratio <LLN, according to the GLI-2012 equations.<sup>16,17</sup> COPD was defined as the presence of persistent airway obstruction associated with at least one symptom among dyspnea, chronic cough, and chronic sputum.<sup>5</sup>

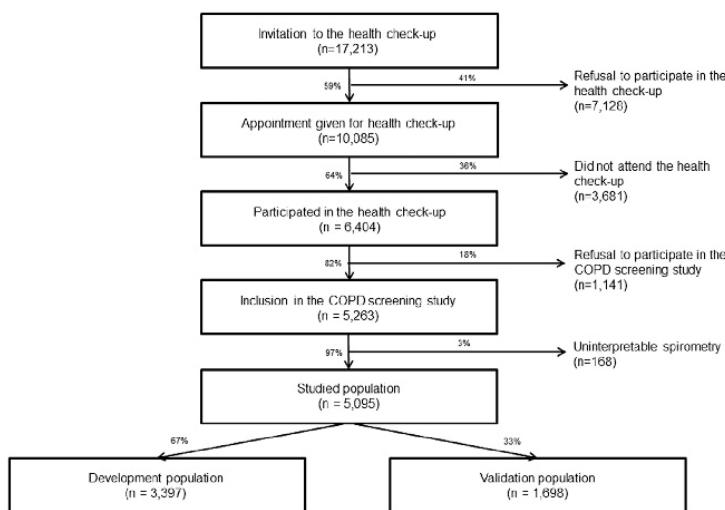
Subjects filled out self-administered questionnaires assessing respiratory symptoms (dyspnea, chronic cough, and chronic sputum); past medical history (including asthma and cardiovascular diseases); atopy; and tobacco history. These questionnaires were adapted French versions of the European Community Respiratory Health Survey.<sup>18</sup> Dyspnea was defined according to the modified Medical Research Council scale. Chronic cough was defined as usual morning cough, being woken by an attack of cough, or both during the last past year. Chronic sputum was defined as usual morning sputum, usual sputum from the chest, or both. History of respiratory disease was defined as self-reported chronic bronchitis (defined as cough and expectoration for ≥3 months of the year for at least 2 consecutive years); emphysema; bronchiectasis; chronic farmer's lung disease; tuberculosis; asthma; or any combination of these.

The smoking history included the number of cigarettes/pipe/cigars smoked per day and the dates when smoking was taken up/given up. Never smokers were defined as those having smoked on average less than one cigarette, one cigar, or one pipe a day for a year. Current smokers smoked this amount or more, and former smokers had stopped smoking at least 1 month before the time at which they filled out the questionnaire.<sup>18</sup>

Data regarding professional history included the designation of the last five jobs held by the subjects, with the start and finish dates for each job. Subjects who declared having worked in non-agricultural jobs only without any exposure were included as "not at risk." Exclusive crop farmers were considered to be "not at risk" of COPD regardless of the duration of their activity.<sup>9,19</sup> Subjects with any other farming activity <10 years in duration were also considered as "not at risk." By contrast, all subjects with an agricultural activity >10 years—with the exception of crop farmers—were labeled as "at risk."

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed in 2016. The population was divided in two subsamples: two thirds were randomly selected to contribute to the questionnaire development (development population) and the remaining third was reserved for questionnaire validation (validation population). To improve the reliability of the validation population, the bootstrap method was used to create



**Figure 1.** Flow chart of participants included in the study.  
COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

1,000 new samples of the size of the validation population by random sampling with replacement.<sup>20</sup>

Continuous variables used to develop the screening questionnaire were all categorized to obtain categorical variables. The variables of age and tobacco habits were divided into three categories each (namely, aged <55 years, 55–64 years, ≥65 years; and never smokers, former smokers, current smokers, respectively). The other variables were binary: sex (male versus female); modified Medical Research Council dyspnea score (0 versus ≥1); chronic cough (yes versus no); chronic sputum (yes versus no); history of respiratory disease (yes versus no); history of cardiovascular disease (yes versus no); BMI (<25 versus ≥25); and occupation at risk (yes versus no). Data were expressed as mean (SD); number (percentage); or  $z$  scores, as appropriate.

Bivariate logistic regression analysis and chi-square tests were performed for categorical data and  $t$ -test for quantitative data on the development population. Multivariate logistic regression estimating the probability to have persistent airway obstruction included variables with a level of significance  $\leq 0.20$  in the bivariate analysis. In order to obtain the final model, a stepwise selection of variables was performed. Performance of the final model was assessed by the C-index.<sup>21</sup> Calibration was assessed by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic.<sup>22</sup> The final model was applied to the 1,000 samples created with the bootstrap from the validation population, and the mean C-index obtained with these 1,000 samples was compared with the C-index obtained in the development population. Moreover, the optimal threshold of persistent airway obstruction probability was assessed according to the Youden index of receiver operating characteristic curve analysis in order to maximize both sensitivity and specificity.<sup>23</sup>

The screening questionnaire comprised all items selected by the stepwise procedure. It was translated into a nomogram (plot to display the predicted probabilities of an event for decision support) in order to facilitate its use in clinical practice.<sup>24</sup>

All analyses were performed with SAS, version 9.4.

## RESULTS

Among 5,263 subjects included, 168 did not meet the American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria for spirometry and were not further analyzed. Among the 5,095 remaining subjects, 3,397 were selected to comprise the development population and 1,698 were used as the validation population (Figure 1). Distributions of potential predictive factors for COPD between the two populations were compared and no difference was found (Appendix Table 1, available online). In total, 87 subjects (2.56%, 95% CI=2.03, 4.09) with persistent airway obstruction were identified in the development population and 49 (2.89%, 95% CI=2.09, 3.68) in the validation population ( $p=0.49$ ). In the development population, 51/87 (59%) subjects had at least one COPD symptom (29/49 [60%] in the validation population,  $p=0.88$ ).

On pre-bronchodilator spirometry,  $z$  scores for FEV1 were  $-2.32$  (SD=1.12) and  $0.20$  (SD=1.07) in subjects with persistent airway obstruction and in those without, respectively ( $p<0.001$  between groups). Appendix Table 2 (available online) displays selected characteristics of the development population. The optimal model was composed of seven items significantly associated with persistent airway obstruction, namely: history of respiratory disease, dyspnea, BMI, sex, smoking status, age, and occupation at risk (Table 1). The corresponding nomogram is shown in Figure 2, and an example of use is shown in Appendix Figure 1 (available online).

The C-index of this model was 0.84 (95% CI=0.80, 0.88) for the development population and 0.76 (95%

**Table 1.** Prediction of the Probability of Persistent Airway Obstruction in the Development Population

Parameter	OR (95% CI)	$\beta$
History of respiratory disease		
No	1	0
Yes	5.02 (3.03, 8.32)	1.613
BMI		
$\geq 25$	1	0
< 25	2.32 (1.43, 3.75)	0.840
Dyspnea		
mMRC=0	1	
mMRC>0	2.49 (1.52, 4.09)	0.913
Sex		
Female	1	0
Male	2.24 (1.27, 3.95)	0.808
Smoking status		
Never smokers	1	0
Former smokers	1.61 (0.82, 3.18)	0.479
Current smokers	9.32 (5.23, 16.62)	2.232
Age, years		
40-54	1	0
55-64	1.27 (0.70, 2.31)	0.242
65-75	2.65 (1.44, 4.88)	0.976
Occupation at risk		
No	1	0
Yes	2.47 (1.44, 4.23)	0.902
Constant	-	-7.033

Note: Odds of persistent airway obstruction =  $\exp[\text{constant} + \sum \text{of } \beta]$ .

Probability of persistent airway obstruction =  $\text{odds}/(1+\text{odds})$ .

mMRC, modified Medical Research Council.

CI=0.66, 0.86) for the validation population. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic gave a *p*-value >0.40 for both populations, indicating that the model is stable. When the GOLD recommendations for COPD detection were applied, the C-indices were only 0.63 (95% CI=0.58, 0.68) for the development population and 0.57 (95% CI=0.51, 0.62) for the validation population.

In the model developed here, the optimal threshold (2.50%) for the probability of persistent airway obstruction achieved a sensitivity of 76% and a specificity of 77% in the development population (68% and 73%, respectively, in the validation population). At this threshold, 24% of individuals were considered at high probability of persistent airway obstruction in the development population, and 28% in the validation population (Appendix Table 3, available online). Of note, sensitivity and specificity of the model were 88% and 77%, respectively, to identify COPD in the development population, and 78% and 77%, respectively, in the validation population. When the GOLD recommendations were applied to the development population, only ~7% of subjects were

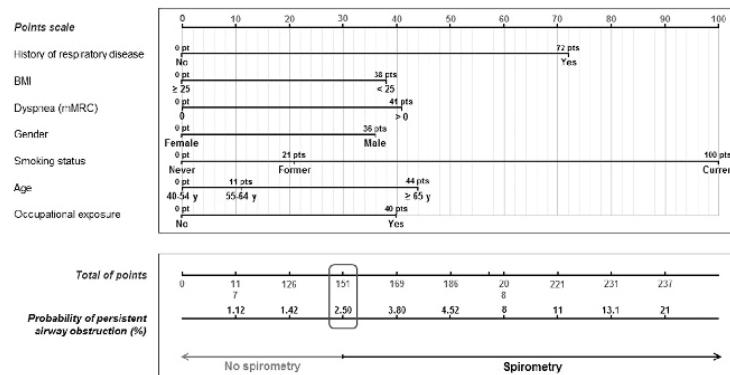
considered at high probability of COPD, with a sensitivity as low as 32% and a specificity of 94%.

The characteristics of non-identified cases (individuals with persistent airway obstruction, but with a probability below the threshold) are presented in Table 2. Non-identified cases using the GOLD recommendations had poorer spirometric data, were more frequently current smokers, and reported less frequently a history of occupation at risk than non-identified cases with the model developed here.

## DISCUSSION

Based on the analysis of a large population comprising a high proportion of agricultural workers with various tobacco exposures and occupation histories, and based on optimal spirometric criteria of persistent airway obstruction, a screening questionnaire to identify subjects who are more likely to test positive on spirometry was developed and internally validated. In this population, taking account of job history adds substantial diagnostic value compared with other items. In addition, the questionnaire developed here makes it possible to substantially decrease the number of subjects tested by spirometry compared with systematic screening, and largely improves the sensitivity of the diagnosis of persistent airway obstruction and of COPD compared with the GOLD algorithm.

The current panorama of COPD diagnosis worldwide shows that only a small subset of subjects with persistent airway obstruction are as yet identified.<sup>14</sup> In contrast, a large subset of subjects with a diagnosis of COPD are in fact misdiagnosed.<sup>3</sup> Appropriate diagnosis of COPD is a prerequisite to modify exposure to risk factors and initiate appropriate therapy among those who have the disease, and it is also essential to help avoid unnecessary costs and potential side effects of treatments among those who do not have the disease. It is well established that the main COPD symptoms have poor specificity for the diagnosis of persistent airway obstruction.<sup>15</sup> The findings of the current study are in agreement with this statement, as the items chronic cough and chronic sputum were not discriminant enough to be retained in the model. Although the item "activity-related dyspnea" was kept in the questionnaire, persistent airway obstruction may develop without any history of the main COPD symptoms.<sup>4</sup> The reasons for this are multiple. Some subjects with persistent airway obstruction may be truly asymptomatic if they adopt a sedentary lifestyle, whereas others may attribute progressively decreasing exercise tolerance to growing older and therefore may never mention dyspnea.<sup>2</sup> The U.S. Preventive Services Task Force very recently recommended against COPD screening in



**Figure 2.** Screening questionnaire for persistent airway obstruction and corresponding nomogram.

Note: (1) Never smokers correspond to those having smoked on average less than one cigarette, one cigar, or one pipe a day for a year; current smokers smoked this amount or more, and former smokers had stopped smoking  $\geq 1$  month before the time at which they filled out the questionnaire; (2) occupational exposure corresponds to occupational exposures to vapors, gases, dusts, and fumes during  $\geq 10$  years; (3) history of respiratory disease(s) comprises history of chronic bronchitis, emphysema, bronchiectasis, chronic farmer's lung disease, tuberculosis, or asthma; (4) "yes" for those who experience shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill. In order to use the nomogram, the caregiver has to (1) use a straight edge to draw lines from each of the covariates of interest to the points scale at the top of the nomogram, (2) compute the sum of the points obtained in step (1) to get the total points, and (3) use a straight edge to convert the total points to the probability of COPD at the bottom of the nomogram. mMRC, modified Medical Research Council.

asymptomatic subjects because identification of airway obstruction in these subjects is believed neither to alter the course of the disease nor to improve outcome.<sup>13,15</sup> In line with this, the GOLD statements recommend performing spirometry only in subjects with both symptoms and exposure to noxious substances.<sup>4,5</sup> These statements are in contradiction with recent data. Several groups have shown that even in the absence of COPD-related symptoms, subjects with persistent airway obstruction defined by a post-bronchodilator FEV1/FVC ratio below the statistically based, age-specific LLN are at risk of premature death or development of respiratory symptoms.<sup>25,26</sup> In addition, asymptomatic patients with persistent airway obstruction detected by screening have greater dyspnea intensity and poorer peak exercise capacity during incremental exercise capacity than matched healthy subjects with normal spirometry.<sup>27</sup> It therefore seems questionable to state that the identification of asymptomatic patients with persistent airway obstruction is unwarranted, especially when airway obstruction is defined with the optimal criterion (i.e., LLN cut-off for FEV1/FVC).

Among the most cited screening questionnaires for COPD, very few use this optimal criterion; none use the most recent prediction equations (i.e., the GLI-2012 equations); and very few have included non-smoking subjects or subjects with a history of occupation at risk of COPD in their development/validation populations.<sup>28-34</sup> The COPD Diagnostic Questionnaire was developed exclusively in ever smokers,<sup>28</sup> and the predictive accuracy

of this questionnaire was measured against the GOLD definition of persistent airway obstruction (i.e., post-bronchodilator FEV1/FVC  $< 0.70$ ). The Lung Function Questionnaire score was developed with a subset of the third National Health and Nutrition Examination Survey, and the criterion used to define airway obstruction was a pre-bronchodilator FEV1/FVC  $< 0.70$ .<sup>30</sup> Calverley et al.<sup>29</sup> developed another questionnaire based on the analysis of the third National Health and Nutrition Examination Survey population, with airway obstruction also defined as pre-bronchodilator FEV1/FVC  $< 0.70$ . The COPD Population Screener was developed based on a small sample of 295 subjects; a post-bronchodilator FEV1/FVC  $< 0.70$  was used for airway obstruction.<sup>31</sup> Finally, Martinez and colleagues<sup>34</sup> used a multi-method approach to develop a process for identifying undiagnosed cases of COPD requiring treatment. This approach enables identification of COPD at advanced stages.

In contrast to all these studies, the questionnaire developed here was based on post-bronchodilator FEV1/FVC  $< \text{LLN}$  according to the GLI-2012 and included for the first time the item "occupation at risk" for the selection of subjects who are candidates for spirometry. In the COPD Population Screener, occupational exposure was found not to improve overall model fit.<sup>31</sup> In the COPD Diagnostic Questionnaire, the item "exposure to smoke or fumes at work" was tested but was not found to be associated with COPD in the development population.<sup>28</sup> In the questionnaire developed by

**Table 2.** Comparison Between Identified Cases of Persistent Airway Obstruction and Non-identified Cases by the Developed Model and Using GOLD Recommendations

Characteristics	Developed model			GOLD recommendations		
	Identified cases (n=98)	Non-identified cases (n=38)	p-value	Identified cases (n=37)	Non-identified cases (n=99)	p-value
History of respiratory disease, n (%)	54 (55)	2 (5)	<0.001	11 (30)	45 (45)	0.10
BMI < 25, n (%)	52 (53)	18 (47)	0.55	20 (54)	50 (51)	0.71
mMRC dyspnea score ≥1, n (%)	50 (54)	6 (16)	<0.001	13 (41)	43 (44)	0.75
Male, n (%)	79 (81)	28 (74)	0.38	28 (76)	79 (80)	0.60
Smoking status, n (%)			<0.001			<0.001
Never smokers	24 (25)	22 (58)		0 (0)	46 (47)	
Former smokers	14 (14)	15 (39)		0 (0)	29 (30)	
Current smokers	59 (61)	1 (3)		37 (100)	23 (23)	
Age, years, n (%)			0.24			0.01
40-54	27 (28)	16 (42)		18 (49)	25 (25)	
55-64	32 (33)	11 (29)		12 (32)	31 (31)	
65-75	39 (40)	11 (29)		7 (19)	43 (43)	
Occupation at risk, n (%)	69 (70)	22 (59)	0.23	37 (100)	54 (55)	<0.001
Post-bronchodilator spirometry						
FVC (% pred), M ± SD	3.74 ± 1.02	4.18 ± 1.09	0.03	94 ± 16	94 ± 17	0.88
FVC (z score), M ± SD	-0.60 ± 1.24	0.06 ± 0.87	<0.001	-0.46 ± 1.18	-0.40 ± 1.19	0.76
z-score FVC ≤ -1.64, n (%)	20 (20)	2 (5)	0.03	6 (16)	16 (16)	0.99
FEV1 (% pred), M ± SD	2.19 ± 0.75	2.58 ± 0.80	0.009	73 ± 17	71 ± 17	0.56
FEV1 (z score), M ± SD	-2.07 ± 1.10	-1.44 ± 0.93	0.002	-1.90 ± 1.17	-1.89 ± 1.06	0.99
z-score FEV1 ≤ -1.64, n (%)	62 (63)	14 (37)	0.005	23 (62)	53 (54)	0.367
FEV1/FVC (%), M ± SD	58.1 ± 7.1	61.6 ± 7.1	0.01	60.6 ± 6.9	58.5 ± 7.4	0.12
FEV1/FVC (z score), M ± SD	-2.56 ± 0.69	-2.26 ± 0.65	0.02	-2.45 ± 0.69	-2.49 ± 0.69	0.79

Note: Boldface indicates statistical significance ( $p < 0.05$ ).  
 FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council;

Calverley et al.,<sup>29</sup> environmental exposure was even found to be more prevalent in subjects without airway obstruction than in those with airway obstruction. With the development population of the current study, the item "occupation at risk" was the third variable to enter the model (after "history of respiratory diseases" and "tobacco status") using stepwise selection of variables. These discordances between studies likely reflect the effect of the characteristics of the development population on the item selection.

Case-finding questionnaires make it possible to target a subset of subjects who are likely to have persistent airway obstruction on spirometry. Compared with systematic screening, this staged approach considerably reduces the number of spirometries, while the number of missed cases remains relatively low. With the questionnaire developed here, 24% of cases would be missed, while dividing by 4 the number of spirometries to be performed compared with systematic screening. Although this questionnaire is less specific than the GOLD recommendations, the missed cases are most

often asymptomatic, and most have normal FEV1 (mean  $FEV1 > LLN$ ) and normal FVC (Table 2).

The objective of case-finding questionnaires is to optimize the diagnostic strategy in order to find the missing millions of COPD cases.<sup>35</sup> Unfortunately, it seems challenging to develop a single questionnaire that could identify these missing cases all around the world. Indeed, any given population's socioeconomic characteristics correspond to a given panel of risk factors and perhaps even a specific COPD phenotype. In most developed countries, tobacco smoking and occupational exposure to noxious particles are the most prevalent risk factors for COPD, whereas in low-income countries, COPD is more often associated with poor fetal and early infant growth patterns, frequent respiratory tract infections during infancy and, in some countries, exposure to biomass combustion.<sup>32,36</sup>

### Limitations

The current study suffers from some limitations. First, only subjects with an FEV1/FVC ratio  $< LNN$  were

submitted to bronchodilator testing. It has been reported that some subjects with a pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio > LNN may have a post-bronchodilator criterion of airway obstruction due to an increase in FVC without any further change in FEV1 with bronchodilators.<sup>37</sup> Second, the current approach (based on job history) may give different results compared with self-assessment of exposures and compared with direct exposure measurement combined with job exposure matrix.<sup>38</sup> In addition, the cut-off of 10 years taken to consider that some farming jobs are at risk of COPD, although used in a previous analysis, may be considered arbitrary.

## CONCLUSIONS

A case-finding questionnaire for persistent airway obstruction that uses an optimal criterion for the diagnosis of persistent airway obstruction is reported here for the first time. Apart from its robustness, this questionnaire is the first that has been developed based on a population comprising a majority of farmers; it is also the first that includes the item “occupation at risk” as pertinent questions that help identifying at-risk subjects who should be tested by spirometry. Although appropriately internally validated, this new model warrants external validation in subjects sharing the same potential risk factors for COPD as the population that served to build the questionnaire.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to express their appreciation for the subjects who participated in the study. The authors also thank the clinical staff who contributed to the measurements. We are indebted to Cécile Travers and Morgane Billard for having organized the COPD screening program and to Dr. David Marquette to have contributed to the interpretation of spirometries. We also would like to thank the staff of the Mutualité Sociale Agricole in Paris and especially Dr. Hervé Treppoz and Dr. Jean-Louis Deutscher for their unswaying assistance and support. The authors thank Fiona Ecamot (EA3920, University Hospital Besançon, France) for editorial assistance.

All authors played a role in the content and writing of the manuscript. In addition: BD was the principal investigator; BD and JCD contributed the original idea for the study; BD, AG, MP, and JCD made substantial contributions to the conception and design of the work; AG, MP, and BD performed all analyses; all authors made substantial contributions to the acquisition or interpretation of data for the work; and BD and AG wrote the first draft of the manuscript. BD, AG, PB, MP, TS, and JCD revised the manuscript for important intellectual content.

The COPD screening program was sponsored by the Mutualité Sociale Agricole. The Mutualité Sociale Agricole did not have any role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

No financial disclosures were reported by the authors of this paper.

## SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental materials associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.06.031>.

## REFERENCES

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397-412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>.
2. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2009;374(9691):721-732. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61290-3).
3. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of under-diagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148(4):971-985. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-365. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>.
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>.
7. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1292-1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1917OC>.
8. Boggia B, Farinaro E, Grieco L, Lucariello A, Carbone U. Burden of smoking and occupational exposure on etiology of chronic obstructive pulmonary disease in workers of Southern Italy. *J Occup Environ Med.* 2008;50(3):366-370. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318162f601>.
9. Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):95-103. <https://doi.org/10.1183/13993003.00153-2015>.
10. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med.* 2016;73(2):127-133. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102697>.
11. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139(4):752-763. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>.
12. Roux P, Guillien A, Soumagne T, et al. Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2017;17:166. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4030-4>.
13. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016;315(13):1372-1377. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2638>.
14. Martinez FJ, O'Connor GT. Screening, case-finding, and outcomes for adults with unrecognized COPD. *JAMA.* 2016;315(13):1343-1344. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3274>.

15. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(13):1378-1393. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2654>.
16. Quanjer PH, Cooper B, Ruppel GL, et al. Defining airflow obstruction. *Eur Respir J*. 2015;45(2):561-562. <https://doi.org/10.1183/09031936.00126014>.
17. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
18. Dolphin JC, Dubiez A, Monnet E, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5, pt 1):1493-1498. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9709102>.
19. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest*. 2009;136(3):716-725. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2192>.
20. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2007;29(4):706-712. <https://doi.org/10.1183/09031936.00001006>.
21. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>.
22. Lemeshow S, Hosmer Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92-106. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113284>.
23. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3).
24. Moon KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-W73. <https://doi.org/10.7326/M14-0698>.
25. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-241. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.068379>.
26. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al. Defining chronic obstructive pulmonary disease in older persons. *Respir Med*. 2009;103(10):1468-1476. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.019>.
27. Soumagne T, Laveneziana P, Veil-Picard M, et al. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax*. 2016;71(9):804-811. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207953>.
28. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest*. 2006;129(6):1531-1539. <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1531>.
29. Calverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD*. 2005;2(2):225-232. <https://doi.org/10.1081/COPD-57594>.
30. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, et al. Predicting risk of airflow obstruction in primary care: validation of the lung function questionnaire (LFQ). *Respir Med*. 2010;104(8):1160-1170. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.009>.
31. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD*. 2008;5(2):85-95. <https://doi.org/10.1080/15412550801940721>.
32. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, Casas A, Stirbulov R, Di Bascio V. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: the PUMA study. *Respirology*. 2016;21(7):1227-1234. <https://doi.org/10.1111/resp.12834>.
33. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, et al. Development and validation of the Salzburg COPD-Screening Questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41533-016-0005-7>.
34. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0622OC>.
35. Falzon C, Soljak M, Elkin SL, Blake ID, Hopkinson NS. Finding the missing millions—the impact of a locally enhanced service for COPD on current and projected rates of diagnosis: a population-based prevalence study using interrupted time series analysis. *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):59-63. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00008>.
36. Duijts L, Reiss IK, Brusselle G, de Jongste JC. Early origins of chronic obstructive lung diseases across the life course. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(12):871-885. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9981-5>.
37. Garcia-Rio F, Pine JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J*. 2004;24(3):397-405. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00088403>.
38. Blanc PD, Eisner MD, Balmes JR, Trupin L, Yelin EH, Katz PP. Exposure to vapors, gas, dust, or fumes: assessment by a single survey item compared to a detailed exposure battery and a job exposure matrix. *Am J Ind Med*. 2005;48(2):110-117. <https://doi.org/10.1002/ajim.20187>.

### 3. Article 3 : Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study

#### a. Contexte et objectif

Les agriculteurs, exposés à de multiples aérocontaminants, constituent une population à risque accru de BPCO. De plus, il existe un effet additif, voire synergique, entre certaines expositions agricoles et le tabac sur le déclin de la fonction respiratoire. Même si plusieurs anciennes études rapportent une prévalence de tabagisme plus faible dans la population agricole que dans la population générale, une mise à jour de la prévalence du tabagisme dans ce milieu était nécessaire.

Cet article avait donc pour objectif d'estimer la prévalence du tabagisme par secteur d'activité agricole et par tranche d'âge.

Pour cela, la population BM3R a été utilisée : à partir des 5 263 sujets initialement inclus dans l'étude, 162 ont été exclus de cette analyse par manque d'information concernant leurs habitudes tabagiques et/ou leur profession. La prévalence du tabagisme a donc pu être estimée parmi 996 sujets ne présentant aucune exposition professionnelle et 4 105 agriculteurs (595 cultivateurs exclusifs, 1 687 éleveurs bovins, 772 éleveurs en espace confinés et 1 051 agriculteurs « autres »).

#### b. Manuscrit

Article “Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study”. Roux P, **Guillien A**, Soumagne T, Ritter O, Laplante JJ, Travers C, Dalphin JC, Peiffer G, Laurent L, Degano B. *BMC Public Health* 2017.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study

Pauline Roux<sup>1,2</sup>, Alicia Guillien<sup>3</sup>, Thibaud Soumagne<sup>2</sup>, Ophélie Ritter<sup>4</sup>, Jean-Jacques Laplante<sup>5</sup>, Cécile Travers<sup>5</sup>, Jean-Charles Dolphin<sup>2,6</sup>, Gérard Peiffer<sup>7</sup>, Lucie Laurent<sup>1,2</sup> and Bruno Degano<sup>1,3,8\*</sup>

## Abstract

**Background:** Farmers are exposed to multiple air contaminants that may interact with tobacco smoking in the development of respiratory diseases. Farmers are currently considered to smoke less than non-farmers, but precise data in different categories of age and farming activities are lacking.

**Methods:** Smoking habits were studied in a cross-sectional study involving 4105 farmers and 996 non-farming controls aged 40–74 years in 9 French departments between October 2012 and May 2013. Three age groups were defined (40–54, 55–64 and 65–74 years). Farmers were divided into four activity groups, namely cattle breeders, livestock farmers working in confined spaces, crop farmers and others. Smoking prevalence was compared between farmers and controls, and odds ratios (ORs) for smoking adjusted for age were calculated.

**Results:** The adjusted OR for ever-smoking was lower among farmers than among non-farmers in all age categories, but the ORs for current smoking were similar in farmers and controls. Smoking prevalence varied according to the type of farming activity, and was lower than in non-farming controls only among cattle breeders and confined livestock farmers. In farmers, the proportion of smokers was higher in the youngest age categories compared with the older age classes.

**Conclusions:** Our results confirm that the prevalence of ever-smokers is lower in farmers than in non-farmers. Nevertheless, our data show that active smoking prevalence is similar in farmers and in non-farmers. This suggests that farmers, just like non-farmers, should be targeted by primary prevention campaigns against smoking.

**Keywords:** Smoking, Farmers, Prevalence, Respiratory diseases

## Background

Farming activities count among the professions most at risk of acute and chronic respiratory diseases [1, 2]. The prevalence of chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypersensitivity pneumonitis and toxic pulmonary diseases is significantly higher in farmers than in non-farmers [3]. This is likely related to the fact that farmers have lifelong exposure to multiple air contaminants (organic dusts, saprophytic microorganisms and/or chemical toxins) that may contribute to the development of respiratory diseases by allergic, inflammatory and/or pharmacological mechanisms [4, 5]. Tobacco smoking is in its own right a well-established risk factor for the development of chronic respiratory diseases, especially chronic

bronchitis and COPD [6, 7]. Notably, there is an additive or even a synergistic effect on the decline in lung function and on the development of COPD [8] between tobacco and some occupational farming exposures. It therefore seems essential not only to prevent occupational exposure in farmers, but also to fight against tobacco smoking, especially in those who are exposed to noxious occupational airborne contaminants [9].

The prevalence of smoking conceals large disparities between professional sectors [10], and it has previously been reported that farmers smoke less than non-farmers [11, 12]. In a recent report by the Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), the prevalence of active smoking in France was estimated to be about 17% in farmers, while it was 23% in managers and 40% in manual workers [13]. In the French AGRICAN cohort ("AGRICulture and CANcer") that included about 180,000 subjects working in the primary sector, the

\* Correspondence: bruno.degano@univ-fcomte.fr

<sup>1</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Besançon, France

<sup>2</sup>EA 3920, Université de Franche-Comté, Besançon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

proportion of ever-smokers (either current or former smokers) was 58% in males and 24% in females [11]. In the general population, the INPES has reported a higher proportion of ever-smokers than that observed in farmers included in the AGRICAN cohort, with a prevalence of 64% in males and 51% in females [14].

Active tobacco smoking is increasing again after 20 years of decline. For example, the prevalence of active smoking in the French working population increased from 30.8% in 2005 to 33.2% in 2010 [13]. The same also appears to be true in farmers, with smoking prevalence increasing from 12.5% in 2005 to 19.0% in 2010 [13]. Although the prevalence of COPD varies largely from one farming activity to another [2], the prevalence of smoking has not recently been evaluated in detail in agricultural workers. The aim of the present work was therefore to study the smoking prevalence in different agricultural sectors and to compare with non-farmers.

## Methods

### Study population

Data for this study were collected as part of the BM3R project (BM3R: BPCO MSA 3 Régions) that was conducted between October 2012 and May 2013 in 3 French regions comprising 9 French departments (Doubs, Haute-Saône, Jura, Territoire de Belfort, Finistère, Ille-et-Vilaine, Côtes-d'Armor, Morbihan and Gironde) in collaboration with the MSA (Mutualité Sociale Agricole), which is the French national social security system to which all agricultural workers are affiliated. These three regions (Bretagne, Aquitaine and Franche-Comté) are located in different geographical areas of France (northwest, southwest and east, respectively). These regions were opportunistically selected, without any hypothesis regarding tobacco smoking prevalence. Data were collected among affiliated members (farmers and administrative workers of both genders) who agreed to participate. During the study period, 17,213 subjects aged 40–75 years were invited to attend a free health check-up performed in a premises close to their home. In total, 37% of the invited MSA members participated in the check-up. Among those who participated in the check-up, 82% accepted to participate in the BM3R project (Fig. 1). During the check-up, each participant completed a questionnaire (in French) that included questions regarding smoking and professional histories.

Ethical approval was received from the local Ethics Committee (CPP Est; under the number 13–682), and written consent was obtained from all participants.

### Questionnaire

Questions regarding the participant's smoking history included the number of cigarettes/pipe/cigars smoked per day and the dates when smoking was started and given

up. From these data, the number of pack-years was calculated and smoking status was defined: non-smokers were defined as those having smoked on average less than one cigarette, one cigar or one pipe a day for a year. Current smokers smoked this amount or more, and ex-smokers were defined as those who had stopped smoking at least 1 month before the time at which they completed the questionnaire [15]. The group of ever-smokers comprised ex-smokers plus current smokers.

Data regarding professional history included the last five jobs held by the participants, with the start and finish dates for each job. Occupational categories include employees, self-employed and retired persons. Participants who declared having worked only in non-agricultural jobs without any known exposures were used as controls (tertiary sector). Among farmers (primary sector), three specific groups were defined: exclusive crop farmers (growing cereals, fruit, potatoes,...); cattle breeders (either dairy farmers or meat producers); and livestock farmers working in confined spaces (swine breeders; poultry breeders and farmers breeding two or more types of livestock). To be classified in one of these three groups, participants must have worked at the specified job for at least 10 years. To be classified in the breeders group, participants must have raised only the specified livestock, but could also work or have worked as crop farmers and/or worked in a job without any known exposure. All participants who did not meet the criteria for classification in one of the three specific groups defined above were classified as "other" farmers, as previously described [2].

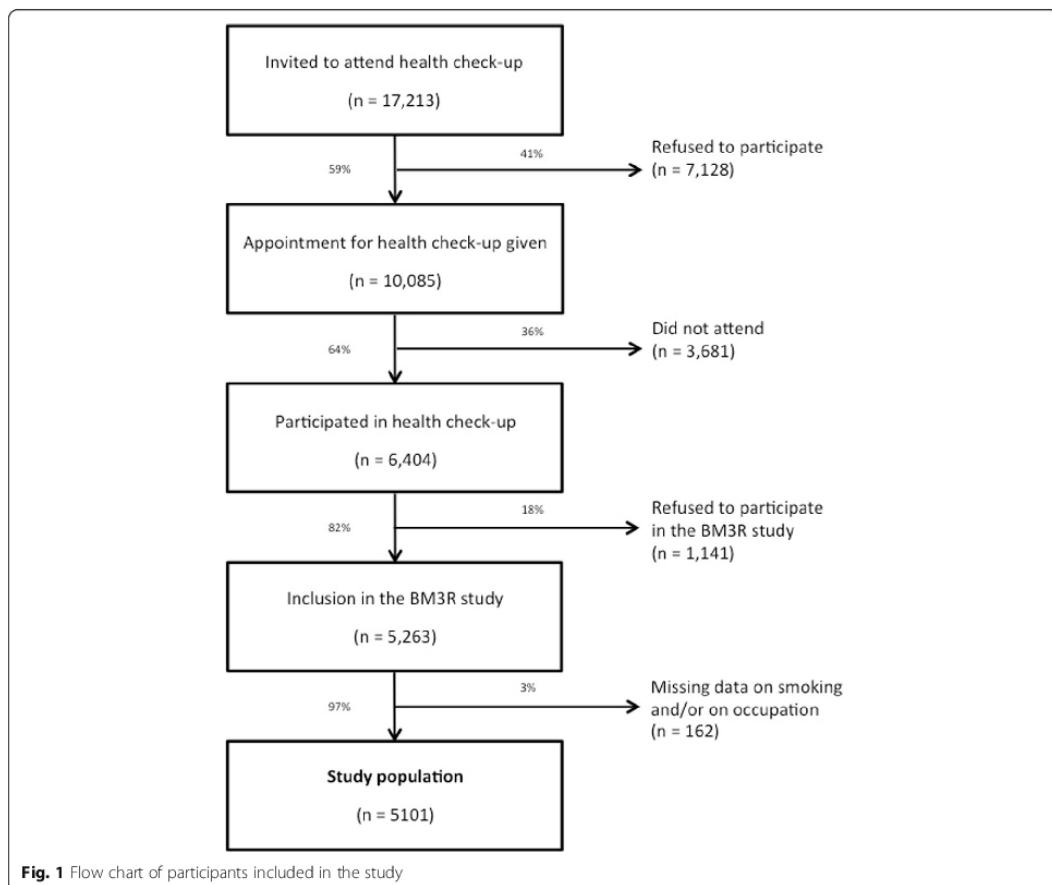
### Statistical analysis

Comparisons of smoking prevalence between professional groups and subgroups were performed using the Chi-squared test for qualitative data and ANOVA for quantitative data. When a difference was found, we used a Student's t-test with Bonferroni correction. The variables age and tobacco habits were divided into three categories (<55 years, 55–64 years, ≥65 years; and never smokers, former smokers, current smokers, respectively). Odds ratios (ORs) were computed by logistic regression and adjusted for gender, since gender has been demonstrated to be strongly associated with tobacco habits [16, 17]. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. All data were analysed using SAS software (version 9.3; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Population characteristics

A total of 5263 subjects were included in the study. Among these, 162 were excluded from further analysis because of missing data either regarding smoking habits and/or occupation. The main characteristics of the 5101



remaining participants are shown in Table 1. Primary sector professions comprised 595 (14.5%) crop farmers, 1687 (41.1%) cattle breeders, 772 (18.8%) livestock farmers and 1051 (25.6%) others. The tertiary sector comprised 996 non-farming participants. The proportion of men was higher among farmers (62.5%) than among non-farmers (45.3%). Although mean age was similar in farmers and non-farmers (Table 1), men were slightly, yet statistically significantly younger than women ( $56.4 \pm 8.6$  vs.  $57.0 \pm 9.0$  years, respectively;  $p = 0.03$ ).

#### Smoking prevalence

The prevalence of ever- and current smokers according to age in farmers (primary sector) and in controls without any occupational exposure (tertiary sector) is summarized in Table 2. Among the controls from the tertiary sector, the prevalence of ever-smokers was similar in all age categories. In contrast, the prevalence of ever-smokers was significantly higher in the two youngest age categories than

in the oldest one in farmers (Table 2). After adjustment for gender, the odds ratios for being an ever-smoker (i.e., either current or former smoker) were lower in farmers than in controls from the tertiary sector in all age categories.

The adjusted odds ratio for being a current smoker was similar in farmers and in controls from the tertiary sector (Table 2). In addition, the prevalence of current smokers was significantly higher in the youngest age category as compared to the oldest age group in farmers.

The analysis of smoking prevalence in the 4 pre-specified subgroups of farming professions is shown in Table 3. In the oldest age category (those aged 65–74 years), the adjusted odds ratios were lower in the 4 pre-specified subgroups of farmers as compared with controls from the tertiary sector. By contrast, in the youngest age categories (40–54 and 55–64 years), there was lower prevalence and lower odds ratios for smoking only among cattle breeders and livestock farmers working in confined spaces as compared with controls.

**Table 1** Characteristics of the study population and distribution according to sector of activity

	Total Population (n = 5101)	Activity sector		p
		Tertiary sector (n = 996)	Primary sector (n = 4105)	
Men, n (%)	2995 (59%)	449 (45%)	2546 (62%)	<0.0001
Mean age (years)	56.9 ± 9.0	56.4 ± 8.6	57.0 ± 9.0	0.07
Age category, n (%)				0.12
40–54 years	1946 (38%)	386 (39%)	1560 (38%)	
55–64 years	1677 (33%)	349 (35%)	1328 (32%)	
65–74 years	1478 (29%)	261 (26%)	1217 (30%)	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 4.6	25.7 ± 4.4	26.9 ± 4.6	<0.0001
Smoking status, n (%)				<0.0001
Never smoker	3324 (65%)	578 (58%)	2746 (67%)	
Former smoker	1082 (21%)	269 (27%)	813 (20%)	
Current smoker	695 (14%)	149 (15%)	546 (13%)	
Mean pack-years	6.2 ± 13.2	7.2 ± 14.3	6.0 ± 12.9	0.02

Data are presented as n (%) or mean ± SD, unless otherwise stated

## Discussion

The main findings of this study are that: (1) smoking prevalence was lower among farmers than among non-farmers; (2) this prevalence depended on the farming activity, and was lower than in non-farmers only among cattle breeders and livestock farmers working in confined spaces; (3) among farmers, the proportion of smokers was higher in the youngest age categories compared with the oldest age group.

Our study of a large sample of French farmers suggests that farmers are more likely to have never smoked than non-farmers. The prevalence of never-smokers observed

here in farmers is similar to that reported in a study performed among 755 Polish farmers whose age was similar to that of our participants [18]. In the recently published “Irish farmers lung health study” [19], all study participants were farming volunteers attending an agricultural exhibition. Data from 372 farmers were analysed. The majority of participants were male (76%) and 61% were never smokers. In a study performed in a rural region of upstate New York comparing farmers and rural non-farming residents, farmers had lower rates of smoking (OR: 0.60, 95% CI: 0.40–0.89) than non-farmers after adjustment for age, gender, education and having a regular health care provider [20]. In the French AIRBAg study [21] that enrolled 277 dairy farmers (69% men), the proportion of never smokers was 71%, and ever-smokers had predominantly moderate tobacco consumption (<10 pack-years). However, in our study, we observed a lower prevalence of smokers among farmers than previously reported by others. For example, the prevalence of active smokers reported by the INPES in 2010 in subjects aged 15–85 years was 32% in the general population, and 19% in farmers [14]. The fact that our study did not include subjects aged 15–39 years, an age category in which active smoking prevalence is high [22], likely explains the higher proportion of smokers in the INPES series compared to our study.

We also confirm findings reported by others indicating that the prevalence of current smoking is higher in the younger age categories compared to the older age groups [23]. In our study, this observation was particularly true in farmers. Ever-smokers are more vulnerable to disease and death throughout life. There could therefore exist a selection bias with increasing age, with the result that the proportion of healthy never-smoking subjects was higher among older participants. Nevertheless, such a bias would apply for both farmers and non-farming controls. The youngest farmers are also those who are likely to be exposed for decades to occupational airborne pollutants. As it is likely that the combination of tobacco smoking and occupational exposures has an additive or even synergistic effect on COPD [8], it seems important to initiate smoking prevention strategies in active farmers.

We believe that an original finding of our study is that smoking prevalence varies significantly from one farming subgroup to another. This has previously been observed in the French AGRICAN cohort, in which smoking was more frequent among agricultural workers than among farm managers [24]. In our study, the two subcategories with the lowest smoking prevalence were those with the highest prevalence of COPD [2]. Although our study was not designed to address this point, it is plausible that farmers whose occupation is associated with a higher risk of respiratory diseases never smoke, or quit smoking at an early age. Nevertheless, we also report a high prevalence of COPD in the subgroup of “other” farmers, which is very

**Table 2** Prevalence of smokers (ever and current) according to age intervals and activity sectors

	Ever smokers		Current smokers	
	Prevalence	OR [95% CI]	Prevalence	OR [95% CI]
40–54 years				
Tertiary sector	186 (48%)	1.00	82 (21%)	1.00
Primary sector	670 (43%)	<b>0.73</b> [ <b>0.58–0.91</b> ]	337 (22%)	0.92 [0.70–1.22]
55–64 years				
Tertiary sector	146 (42%)	1.00	49 (14%)	1.00
Primary sector	441 (33%) <sup>*</sup>	<b>0.57</b> [ <b>0.44–0.74</b> ]	160 (12%)	0.76 [0.54–1.08]
65–74 years				
Tertiary sector	86 (33%)	1.00	18 (7%)	1.00
Primary sector	248 (21%) <sup>*</sup>	<b>0.39</b> [ <b>0.28–0.54</b> ]	49 (4%) <sup>*</sup>	0.98 [0.74–1.30]

Data are presented as n (%) or OR (95% CI). Data presented in bold are statistically significant. <sup>\*</sup>p < 0.05 versus tertiary sector for prevalence. Odd ratios (ORs) are adjusted for gender

**Table 3** Prevalence of smokers (ever and current) according to age category and type of farming activity

	Ever smokers		Current smokers	
	Prevalence	OR [95% CI]	Prevalence	OR [95% CI]
40–54 years				
Tertiary sector	186 (48%)	1.00	82 (21%)	1.00
Cattle	192 (33%)	<b>0.48 [0.36–0.63]</b>	90 (16%)	<b>0.60 [0.42–0.85]</b>
Confined	111 (41%)	<b>0.66 [0.48–0.91]</b>	47 (17%)	0.73 [0.48–1.09]
Crop	138 (60%)	0.97 [0.71–1.33]	82 (30%)	1.48 [1.03–2.13]
Others	229 (53%)	1.12 [0.84–1.48]	118 (28%)	1.34 [0.96–1.87]
55–64 years				
Tertiary sector	146 (42%)	1.00	49 (14%)	1.00
Cattle	133 (26%)	<b>0.40 [0.29–0.54]</b>	48 (9%)	<b>0.59 [0.38–0.92]</b>
Confined	86 (31%)	<b>0.51 [0.36–0.73]</b>	27 (10%)	0.63 [0.38–1.06]
Crop	90 (44%)	0.95 [0.66–1.38]	33 (16%)	1.04 [0.62–1.72]
Others	132 (40%)	0.74 [0.53–1.02]	52 (16%)	1.07 [0.69–1.66]
65–74 years				
Tertiary sector	86 (33%)	1.00	18 (7%)	1.00
Cattle	93 (16%)	<b>0.31 [0.21–0.46]</b>	19 (3%)	<b>0.41 [0.21–0.82]</b>
Confined	33 (15%)	<b>0.28 [0.17–0.47]</b>	5 (2%)	<b>0.25 [0.08–0.74]</b>
Crop	30 (26%)	<b>0.46 [0.27–0.80]</b>	3 (3%)	<b>0.28 [0.08–0.96]</b>
Others	92 (31%)	0.70 [0.47–1.03]	22 (8%)	0.89 [0.46–1.73]

Data are presented as *n* (%) or OR (95% CI). Data presented in bold are statistically significant. Odd ratios (ORs) are adjusted for gender

heterogeneous in terms of farming activities, and thus in terms of occupational exposures [2]. This subgroup had a smoking prevalence that was similar to the smoking prevalence of controls from the tertiary sector.

#### Limitations of the study

Although our study included a large number of controls from the tertiary sector as well as large population of farmers from many farming sectors, we acknowledge that the estimation of smoking prevalence could have been biased by the fact that only a fraction of the MSA members invited to the health check-up actually participated in the survey. According to the design of the study, the characteristics of the subjects who did not participate are not known. The participation rate in a previous round of health check-ups organized by the MSA in 2011, as well as the characteristics of participants and non-participants, has recently been studied. In an analysis of 27,848 invited subjects (mean age 60.7 years), the participation rate was 39.4% [25], a value that is very close to the participation rate in the present study. A hierarchical cluster analysis of all invited subjects identified 2 groups of non-participants (namely, men in good health who are low users of health care [42% of all invited subjects]; and secondly, men and women in poor health who are high users of health care [22% of all invited subjects]), as well as 2 main groups of participants (namely, men in good health who are low users of health care except for

health check-ups [16% of all invited subjects]; and secondly, women in good health who are high users of health care [20% of all invited subjects]). Tobacco habits of non-participants were unfortunately not investigated.

Another limitation is the lack of information on educational level and income levels. Indeed, it has been demonstrated in populations other than farmers that annual household income and educational level are negatively associated with the probability of nicotine dependence [26]. We also acknowledge that smoking prevalence might have been underestimated by self-reported smoking status, and that this potential misclassification could have been overcome by cotinine measures in biological fluids [27].

#### Conclusions

This analysis of recent data collected in a large population comprising farmers and controls from the tertiary sector (non-farming controls) indicates that the prevalence of smoking is lower in farmers than in non-farmers. Nevertheless, the prevalence of smoking is not uniform across all farming categories, and is similar in crop farmers and in non-farming controls. In addition, our analysis suggests that smoking prevalence may be on the increase in farmers. Taken together, these results suggest that farmers should be targeted for primary prevention campaigns against smoking, especially as this population has an elevated risk of respiratory diseases.

**Abbreviations**

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPP: Comité de Protection des Personnes; INPES: Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé; MSA: Mutualité Sociale Agricole; ORs: Odds ratios

**Acknowledgments**

The authors would like to express their appreciation for the persons who participated in the study. The authors also thank Fiona Ecarnot (EA3920, University Hospital Besançon, France) for editorial assistance.

**Funding**

This work was supported by the Mutualité Sociale Agricole for the organization of the health check-ups.

**Availability of data and materials**

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author.

**Authors' contributions**

All authors played a role in the content and writing of the manuscript. In addition: BD was the principal investigator and contributed the original idea for the study; PR, AG, BD, LL, TS, OR, CT, GP, JL and JCD made substantial contributions to the conception and design of the work; AG and BD performed all analyses; all authors made substantial contributions to the acquisition or interpretation of data for the work; BD, LL, PR and AG wrote the first draft of the manuscript. BD, AG and PR revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Ethics approval and consent to participate**

Ethical approval was received from the local Ethics Committee (CPP Est; under the number 13–682).

**Author details**

<sup>1</sup>Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Besançon, France. <sup>2</sup>Service de Pneumologie, CHRU, Besançon, France. <sup>3</sup>EA 3920, Université de Franche-Comté, Besançon, France. <sup>4</sup>EA4267, Université de Franche-Comté, Besançon, France. <sup>5</sup>Mutualité Sociale Agricole (MSA), Besançon, France. <sup>6</sup>Unité Mixte de Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique Chroно-Environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France. <sup>7</sup>Service de Pneumologie-Tabacologie, CHR, Metz, France. <sup>8</sup>Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Jean Minjoz, Besançon Cedex 25030, France.

Received: 30 September 2016 Accepted: 12 January 2017

Published online: 04 February 2017

**References**

1. Dolphin JC, Pernet D, Dubiez A, Debieuvre D, Allemand H, Depierre A. Etiologic factors of chronic bronchitis in dairy farmers. Case control study in the Doubs region of France. *Chest*. 1993;103:417–21.
2. Guillen A, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J*. 2016;47:95–103.
3. Dolphin JC. Respiratory pathology in the agricultural environment. *Rev Prat*. 1998;48:1313–8.
4. Amella J, Dolphin JC, Descatha A, Pairen JC. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease. *Rev Mal Respir*. 2006;23:135119–130.
5. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693–718.
6. Marshall TR. The 1964 Surgeon General's report and Americans' beliefs about smoking. *J Hist Med Allied Sci*. 2015;70:250–78.
7. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Wheaton AG, Heidari K, Malarcher AM, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged >/=45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1409–16.
8. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplanche JJ, Dolphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med*. 2016;73:127–33.
9. Pleasants RA, Riley IL, Mannino DM. Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2475–96.
10. Syamlal G, Jamal A, Mazurek JM. Combustible Tobacco and Smokeless Tobacco Use Among Working Adults—United States, 2012 to 2014. *J Occup Environ Med*. 2016;58:1185–9.
11. Leveque-Morlaix N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebailly P. The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88:61–73.
12. Hoppin JA, Umbach DM, Long S, Rinsky JL, Henneberger PK, Salo PM, et al. Respiratory disease in United States farmers. *Occup Environ Med*. 2014;71:484–91.
13. Legleye S, Baumann M, Peretti-Watel P, Beck F, Chau N. Gender and age disparities in the associations of occupational factors with alcohol abuse and smoking in the French working population. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2011;59:223–32.
14. Peretti-Watel P, Beck F, Wilquin J-L. Les Français et la cigarette en 2005: un divorce pas encore consommé. *Baromètre santé. Attitudes et comportements de santé*. INPES. 2007, p. 77–100.
15. Dolphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora D, Westeel V, Pernet D, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1493–8.
16. Clair C, De Kleijer MJ, Jaunin-Stalder N, Cornuz J. Gender and disparities: the example of tobacco smoking. *Rev Med Suisse*. 2015;11:1298–303.
17. Zeman MV, Hiraki L, Sellers EM. Gender differences in tobacco smoking: higher relative exposure to smoke than nicotine in women. *J Womens Health Genet Based Med*. 2002;11:147–53.
18. Binkowska-Bury M, Penar-Zadarko B, Marc M, Sobolewski M. Risk behavior among farmers from Podkarpackie Province. *Przegl Lek*. 2010;67:1011–6.
19. Cushen B, Sulaiman I, Donoghue N, Langan D, Cahill T, Nic Dhomna E, et al. High prevalence of obstructive lung disease in non-smoking farmers: The Irish farmers lung health study. *Respir Med*. 2016;115:13–9.
20. Earle-Richardson G, Scribani M, Scott E, May J, Jenkins P. A comparison of health, health behavior, and access between farm and nonfarm populations in rural New York state. *J Rural Health*. 2015;31:157–64.
21. Journeau S, Poinre JS, Minjolle S, Tattevin P, Uhel F, Kerjouan M, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:671–7.
22. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. *JAMA*. 2014;311:183–92.
23. Jamal A, King BA, Neff LJ, Whitmill J, Babb SD, Graffunder CM. Current Cigarette Smoking Among Adults – United States, 2005–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1–11.
24. AGRICAN. Enquête Agrican - Agriculture et cancer. Cancers et Préventions. In: Enquête Agrican - Agriculture et cancer. Cancers et Préventions. 2014. URL: <http://cancerspreventions.fr/wp-content/uploads/2014/12/AGRICAN.pdf>. Accessed 16 Jan 2017.
25. Pelc A, Danguy V, Gosselin S, Vallée C. Les invités aux instants santé en 2011: profil de consommation de soins des participants et des non participants. In: Les invités aux instants santé en 2011: profil de consommation de soins des participants et des non participants 2013 URL: [www.msa.fr/lfr/documents/98830/9488297/les+invit%e9%C3%A9s+aux+instants+Sant%C3%A9%20en+2011.pdf](http://www.msa.fr/lfr/documents/98830/9488297/les+invit%e9%C3%A9s+aux+instants+Sant%C3%A9%20en+2011.pdf). Accessed 16 Jan 2017.
26. Cai L, Cui W, You D, He J, Zhao K. Socioeconomic variations in nicotine dependence in rural southwest China. *BMC Public Health*. 2015;15:1158.
27. Connor Gorber S, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levesque G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res*. 2009;11:12–24.

#### 4. Article 4 : COPD, airflow limitation and chronic bronchitis in farmers: a systematic review and meta-analysis

##### a. Contexte et objectif

La fumée du tabac, responsable d'environ 80% des BPCO actuellement, est le principal facteur de risque identifié de la BPCO. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence une prévalence de BPCO anormalement élevée dans des populations de sujets non-fumeurs. Parmi les facteurs de risque associés au développement de la BPCO dans ces populations étaient retrouvés : une prédisposition génétique, le statut socio-économique, la pollution (intérieure et extérieure), les antécédents de maladies respiratoires, mais également des expositions environnementales et professionnelles.

Plusieurs secteurs professionnels comme l'extraction (mines, travaux publics, puits...), la boulangerie, la cimenterie, le travail du bois et les professions agricoles ont été démontré comme présentant un risque accru de BPCO, et cela après ajustement sur les facteurs de confusion comme le tabagisme. Le milieu agricole fait d'ailleurs l'objet de nombreuses études épidémiologiques depuis les années 90. Cependant, les prévalences rapportées sont très variables d'une étude à l'autre.

Cette revue systématique avait pour but de recenser tous les articles rapportant une prévalence de BPCO, de TVO et/ou de bronchite chronique dans un groupe de sujets ayant une activité agricole, et la comparant à un groupe de témoins sans exposition agricole. Une méta-analyse était ensuite réalisée afin d'obtenir une prévalence globale selon le type d'activité agricole exercé et selon le type de critère diagnostic utilisé.

##### b. Manuscrit

Article "COPD, airflow limitation and chronic bronchitis in farmers: a systematic review and meta-analysis". **Guillien A, Soumagne T, Dalphin JC, Degano B.** *En cours de soumission.*

# **COPD, AIRFLOW LIMITATION AND CHRONIC BRONCHITIS IN FARMERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Alicia Guillien<sup>1,2</sup> *et al.* (Auteurs à déterminer)

<sup>1</sup>EA 3920, Université de Franche-Comté, Besançon, France

<sup>2</sup>Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Besançon, France

**Corresponding author:** Alicia Guillien, CHU Jean Minjoz, 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France

Tel +33 3 81 66 92 36

Fax +33 3 81 66 85 32

Email: alicia.guillien@hotmail.fr

## ABSTRACT

**Introduction:** The current definition of COPD associates persistent airflow limitation and chronic respiratory symptoms. Agricultural works have been associated with a higher risk of developing COPD, but prevalence and definition of COPD are highly variable across studies. This meta-analysis aimed to assess the association between COPD according to its most widely used definitions (airflow limitation and/or chronic bronchitis) and agricultural works.

**Methods:** The literature search was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) criteria. Inclusion criteria were: (1) design: cross-sectional or longitudinal, (2) groups: at least one group of farmers and a control group of non-farmers, (3) outcome: prevalence or unadjusted odds-ratio (OR) of COPD, airflow limitation and/or chronic bronchitis, (4) study subjects: groups of “exposed” subjects with a size  $\geq 30$  individuals and a mean age  $\geq 40$  years and (5) language: English-language, full-length, original publications in peer-reviewed journals. The literature search identified 11,435 manuscripts resulting in 21 manuscripts included in the meta-analysis. 8 assessed the prevalence of airflow limitation, 9 assessed the prevalence of chronic bronchitis and 4 assessed the prevalence of these two parameters – but none assessed the prevalence of airflow limitation and chronic bronchitis.

**Results:** Overall, ten studies showed a positive association between farming exposure and presence of airflow limitation/chronic bronchitis, and 11 showed no association (OR [95% CI] = 1.76 [1.49-2.08],  $p<0.001$ ). Agricultural works associated with airflow limitation/chronic bronchitis were cattle farmers, swine farmers, poultry farmers and mixed groups of farmers. Results concerning crop farmers and livestock farmers remained unclear.

**Conclusion:** Well-designed studies with appropriate diagnostic criteria should be conducted to draw strong conclusions about livestock and crop farmers.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease with high global morbidity and mortality (1). The last Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) statement defines COPD as the association of persistent airflow limitation with chronic respiratory symptoms (chronic dyspnea, chronic cough, chronic wheeze and/or chronic sputum) in subjects having a history of exposure to risk factors for the disease (2). As such, COPD may be regarded as a syndrome with several underlying mechanisms and etiologies (3). Although the most frequent etiological factor for COPD in developed countries is tobacco smoking, some studies strongly support the association between several workplace exposures and COPD, with a global population-attributable risk of occupation for COPD estimated 15-20% (4,5).

Agriculture and farming range among the occupations that have been associated with increased prevalence of COPD (6,7). Nevertheless, this association varies from one agricultural job to another, and data for some agricultural jobs are conflicting. There are at least 3 possible reasons for these conflicting results. First, agricultural and farming jobs extend over a wide spectrum of activities, and for a given farming job, occupational exposures are dictated by the size and type of the farm, differing between traditional family farms and large and modern farm businesses (8). Furthermore, a given farming job may lead to different exposures depending on the region of exercise (9), perhaps partly because organic dusts do not have the same composition from one region to another (10). Second, the definition of COPD varies widely between studies: in general, older studies use only clinical criteria of chronic bronchitis to define COPD, and only more recent ones use spirometric criteria of airflow limitation (either pre- or post-bronchodilator) (11). Of note, the definition of airflow limitation may also vary between studies, depending on the cut-off used to define an abnormally low forced expiratory volume in 1s (FEV1)/forced vital capacity (FVC) ratio (12).

Third, results may depend on study designs and on methods of population samplings. As an example, several transversal studies found that farming jobs that expose workers to organic dusts are associated with increased prevalence of COPD (13,14), whereas a recent meta-analysis including only longitudinal studies concluded that there are limited evidence for a causal association between occupational exposure to organic dust and decline of lung function (15). In addition, many studies do not include a control group of subjects unexposed to any agricultural environment, which may also lead to some bias.

From a workplace health perspective in the agricultural setting, the identification of jobs that are associated with increased prevalence of COPD is of great importance. According to all the current knowledge regarding the relationship between COPD and agriculture, we believe that there is a room for a systematic review and meta-analysis aiming to study the association between agricultural works and COPD taking into account the various definitions of COPD used in the available literature.

## METHODS

### Search strategy

The literature search of published population-based studies was conducted using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), as currently recommended (16). NCBI PubMed, Embase and Cochrane Library were searched for English and French-language peer-reviewed publications from January 1980 to December 2016. The research equation was constructed using the PubMed Search Builder and was then translated into Embase and Cochrane languages. The terms used to identify COPD were: “chronic obstructive disease”, “COPD”, “chronic airway disease”, “airway obstruction”, “chronic respiratory disease” and “lung function”. The terms used to identify agricultural employment

and associated exposures were: “agriculture”, “farm”, “occupational exposure”, “rural health” and “dust”.

Once the list of articles was available, duplicates were eliminated using the website [www.conivence.org](http://www.conivence.org). Identification of the relevant studies was performed reading first the title, then the abstract and finally the full articles.

### **Criteria for study selection**

The criteria for study selection were the following: (1) design: either cross-sectional or longitudinal. When more than one article analyzed the same population (for longitudinal cohorts), only the last published article was kept in the final analysis; (2) groups: at least one group of farmers (*a priori* considered as “exposed” group) and a control group. Control groups had to comprise subjects who worked and/or had worked only in non-agricultural jobs and who did not have had any occupational exposure. Exposed group had to be composed of subjects who declared at least one farming activity; (3) outcome: prevalence or unadjusted odds-ratio (OR) of COPD, airflow limitation and/or chronic bronchitis. Prevalence for both exposed and control groups and/or unadjusted ORs had to be clearly presented in the Results sections of articles. As most articles that report data on airflow limitation in farmers use the GOLD criterion (i.e.,  $FEV1/FVC < 0.70$ ), when an article presented prevalence of airflow limitation with both the GOLD and the ATS/ERS (i.e.,  $FEV1/FVC < \text{Lower Limit of Normal (LLN)}$ ) criteria, we used only the prevalence defined with the GOLD criterion; (4) study subjects: groups of “exposed” subjects with a size of at least 30 individuals and a mean age of at least 40 years; (5) language: English-language, full-length, original publications in peer-reviewed journals.

## Statistical analyses

The quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort and cross-sectional studies (17).

For all analyses, the item “airflow limitation” was retained according to spirometric criteria (either GOLD or ATS/ERS); the item “chronic bronchitis” was defined by the presence of chronic cough and sputum production for at least 3 months a year for 2 consecutive years; COPD was *a priori* defined by the association of persistent airflow limitation with chronic respiratory symptoms (chronic dyspnea, chronic cough, chronic wheeze and/or chronic sputum). Prevalences of airflow limitation, chronic bronchitis or COPD were collected for farmers and controls, and odds ratios (ORs) for each eligible study were computed.

We were unable to identify a single article in which COPD was defined as the association of persistent airflow limitation with chronic respiratory symptoms: in all selected articles, COPD was defined either according to a spirometric criterion (airflow limitation, either pre- or post-bronchodilator) or according to a clinical criterion (chronic bronchitis). In some articles, prevalence of airflow limitation on the one hand and prevalence of chronic bronchitis on the other hand were given, but not the prevalence of the combination of persistent airflow limitation with chronic bronchitis.

We performed a first analysis assessing the odds ratio of either airflow limitation or chronic bronchitis in farmers compared to non-exposed subjects. For this first analysis, in studies providing prevalence of airflow limitation and of chronic bronchitis, only the prevalence of airflow limitation was used. We performed a second and a third analysis assessing the odds ratios of airflow limitation and of chronic bronchitis, respectively, in farmers compared to non-exposed control subjects. These three analyses are displayed using forest plots. Pooled OR were computed using random effect models. For each analysis, sensitivity analyses were performed for the following types of activities: cattle farmers, poultry farmers, swine farmers,

livestock farmers (this term was retained for studies where no details on raised animals were provided or for studies where farmers raised multiple types of animals), crop/grain farmers (including farmers exposed to crop protection products), and other farmers (for studies where farming activities were not specified or where subjects had multiple farming activities).

We assessed heterogeneity between studies using Higgins I<sup>2</sup> statistics and publication bias by funnel plots (18,19).

All analyses were performed using Review Manager 5.3 software.

## RESULTS

### Study selection

Submission of the research equation to the three databases (Medline, Embase and Cochrane library) provided identification of 11,435 manuscripts. After removal of 6,515 duplicates, the 4,920 remaining publications were screened based on title and abstract, leading to exclusion of 3,702 based on their title and 1,115 based on their abstract. Based on the full-text review of the remaining 120 articles and the applying inclusion criteria, 21 manuscripts were included in the final meta-analysis: 8 assessed the prevalence of airflow limitation, 9 assessed the prevalence of chronic bronchitis and 4 assessed the prevalence of these two parameters (Figure 1). Of note, none of the included manuscripts assessed the prevalence of COPD according to the current GOLD definition.

### Study characteristics

The main characteristics of the 21 included manuscripts are presented in Table 1, and quality of each of them is assessed in Supplemental Table. Publication bias of each analysis was presented in supplemental Figure 1. The mean  $\pm$  standard deviation (SD) year of publication of the 21 included studies was  $2004 \pm 10$ , ranging from 1986 to 2016. Studies in which COPD

was defined as chronic bronchitis were published much earlier than those defining COPD as airflow limitation ( $1998 \pm 10$  vs.  $2009 \pm 8$ , respectively;  $p=0.009$ ). A majority of studies were performed in Europe ( $n=13$ ; 62% of the total), other being performed in the United States ( $n=3$ ), Canada ( $n=2$ ), Nigeria ( $n=1$ ), India ( $n=1$ ) and New-Zealand ( $n=1$ ).

Sample sizes of the included studies ranged from 77 to 34,616 subjects, resulting in a total sample size of 63,320 subjects. Six studies had a group of cattle farmers (9,20–24), four had a group of swine farmers (9,25–27), two had a group of poultry farmers (9,28), two had a group of livestock farmers (9,29), five had a group of crop/grain farmers or farmers exposed to crop protection product (9,27,30–32) and ten had a group of mixed farming activities or gave none detail about farming activities (9,22,24,33–39). All studies had a control group of subjects unexposed to any farming activity, the size of these control groups ranging from 39 to 31,935.

### **Prevalence of “COPD” defined either by airflow limitation or by chronic bronchitis**

After pooling of the 21 studies, the prevalence of “COPD” defined either by airflow limitation or by chronic bronchitis was 7.5% (935/12,532) among farmers and 2.3% (1,146/50,790) among controls (OR [95% CI] = 1.76 [1.49-2.08],  $p<0.001$ ). Ten studies showed a positive association between farming exposure and presence of airflow limitation/chronic bronchitis, and 11 showed no association (supplemental Figure 2).

“COPD” defined by airflow limitation/chronic bronchitis was significantly associated with the following farming activities: cattle farmers, swine farmers, poultry farmers, and mixed groups of farmers, with odds ratios [95% CI] ranging from 1.59 [1.30-1.95] to 2.64 [1.95-3.58] (Figure 2). By contrast, livestock farming and crop/grain farming were not associated with the presence of either persistent airflow limitation or chronic bronchitis (Figure 2).

Heterogeneity between the 21 studies, assessed by  $I^2$ , was 47% ( $p=0.01$ ), but was significant only among studies dealing with livestock farmers ( $I^2=77\%$ ,  $p=0.04$ ).

### **Prevalence of “COPD” defined by airflow limitation**

Among the 12 studies that defined “COPD” according to spirometric criteria, there were different definition of airflow limitation, as follows: post-bronchodilator (post-BD) FEV1/FVC<70% in 2 studies (23,38); post-BD FEV1/FVC<LLN in 2 studies (31,39); pre-BD FEV1/FVC<70% in 2 studies (28,30); pre-BD FEV1/FVC<70% and FEV1<80% of the predicted value in 1 study (37); post-BD FEV1/FVC<90% of the predicted value in 1 study (21); pre-BD FEV1<85% of the predicted value in 1 study (25). Moreover, 2 studies did not provide any details regarding the spirometric definition of “COPD” (32,35), and one study used two different definitions of “COPD” (post-BD FEV1/FVC<70% and post-BD FEV1/FVC<LLN (9)).

The prevalence of airflow limitation was 8.5% (564/6,629) among farmers and 4.0% (598/14,901) among controls ( $p<0.001$ ). The pooled OR of these 12 studies was statistically significant (OR [95% CI] = 1.82 [1.51-2.19],  $p<0.001$ ) and heterogeneity between studies was relatively poor ( $I^2=25\%$ ,  $p=0.20$ ) (supplemental Figure 3).

With the exception of crop/grain farmers, all categories of farming activities had increased risk of airflow limitation in comparison with non-exposed controls: OR [95%CI] ranged from 1.70 [1.34-2.15] in mixed groups of farmers to 2.22 [1.39-3.56] in swine farmers (Figure 3).

### **Prevalence of “COPD” defined by chronic bronchitis**

In total, 13 included studies defined “COPD” as chronic bronchitis, with the following definitions for chronic bronchitis: cough and/or expectoration/phlegm/sputum for 3 months of the year or more for at least two consecutive years in 11 studies (20–22,24–27,30,31,34,36); self-reported doctor-diagnosed chronic bronchitis (29); 1 study did not provide details regarding the definition of chronic bronchitis (33).

The prevalence of chronic bronchitis was 7.3% (497/6,815) among farmers and 1.7% (612/37,027) among controls (OR [95% CI]: 1.94 [1.46-2.56],  $p<0.001$ ). Heterogeneity between these 13 studies was  $I^2=65\%$  ( $p<0.001$ ) (supplemental Figure 4).

Among the different farming activities, exposure was significantly associated with presence of chronic bronchitis in cattle farmers, swine farmers and crop/grain farmers (OR [95%CI]: 2.38 [1.75-3.25], 2.62 [1.86-3.70], 2.41 [1.29-4.47], respectively) but not in mixed groups of farmers (Figure 4).

## DISCUSSION

The great variability that exists from one epidemiological study to another regarding the definition of COPD in farmers may lead to some misinterpretation of the relationship between farming and risk of COPD. Here, we present for the first time a systematic review and meta-analysis that takes into account these different definitions of COPD used in the literature. We were unable to find a single study that uses the current, appropriate definition of COPD for investigating this question. We found that most studies published during the 80s and the 90s used only clinical criteria to define COPD, while most recent studies used only spirometric criteria. Overall, we found a significant association between the presence of at least one criterion of COPD (that is, either clinical criteria or spirometric criteria) and some farming activities (that is, cattle farmers, swine farmers and poultry farmers). This finding is based on results that were homogeneous from one study to another. By contrast, we found discordant results depending on the definition of COPD for crop/grain farmers and for mixed groups of farmers. Finally, we found that livestock farmers (that is, farmers who raised multiple types of animals or farmers who raised unspecified animal types) had the same prevalence of chronic bronchitis and of airflow limitation compared with unexposed controls.

### ***Definitions of COPD***

Our results highlight that one challenge regarding the interpretation of the currently available literature investigating the relationships between farming and COPD concerns the definitions of COPD. As mentioned above, the last GOLD statement define COPD as an association of persistent airflow limitation (assessed by a post-bronchodilator FEV1/FVC ratio < 70%) with at least one respiratory symptom among dyspnea, chronic cough and/or chronic sputum production (2). To the best of our knowledge, none of the currently published studies performed in farmers takes into account this definition. Many studies used an exclusive clinical criterion of chronic bronchitis to define COPD. Unfortunately, it is well established that the main COPD symptoms have a poor specificity for the diagnosis of persistent airflow limitation (40). In agreement with this statement, we have recently shown that the items “chronic cough” and “chronic sputum” were not discriminant enough to be retained in a questionnaire aiming to screen farmers for persistent airflow limitation (41). Symmetrically, persistent airflow limitation may develop without any history of the main COPD symptoms (2). The reasons for this are multiple. Some subjects with persistent airflow limitation may be truly asymptomatic if they adopt a sedentary lifestyle, while others may attribute progressively increasing symptoms to growing older (42). In other words, it is likely that a pure clinical definition of COPD, as used in about half the studies included here, is neither specific nor sensitive for the diagnosis of COPD according to the current definition of the disease.

Although persistent (i.e., post-bronchodilator) airflow limitation is a prerequisite for the diagnosis of COPD, only a minority of studies defining COPD with a spirometric criterion included a post-bronchodilator test. This is another major limitation of the available literature. Indeed, a bronchodilator test is necessary to distinguish COPD from asthma, particularly among younger adults (43,44). In addition, some subjects with a pre-bronchodilator

FEV1/FVC ratio above 70% and/or LNN may have a post-bronchodilator value under these thresholds due to an increase in FVC without any further change in FEV1 with bronchodilators (45).

Another aspect that may influence the epidemiology of “COPD” in farmers is related to the definition of airflow limitation used by the available literature in term of cut-off for the FEV1/FVC ratio. Indeed, it is obvious that the fixed cut-off of 70% that is recommended by the GOLD committee may be regarded as inappropriate as it underestimates prevalence of airflow limitation in younger people (that is, 45-y or younger) and overestimates this prevalence in older people (12,46). In the current review and meta-analysis, we included only subjects aged 40-y or older; it is therefore likely that studies that used the fixed cut-off of 70% overestimated the true prevalence of airflow limitation – this true prevalence being better captured by the age-dependant lower limit of normal (LLN) cut-off (46).

For all the reasons recalled above, one has to keep in mind that epidemiology of COPD in farmers is currently impossible to determine, and only prevalence/risk of either clinical or spirometric patterns that may be associated with COPD can be determined with the current meta-analysis.

### ***Respiratory outcomes and farming activities***

The increased prevalence of chronic bronchitis and of airflow limitation found in our meta-analysis in farmers raising cattle, swine or poultry is consistent with pathophysiological considerations. Indeed, despite a lower prevalence of asthma and allergic rhinitis reported in these populations of farmers (47,48), farmers working inside confinements buildings, especially poultry and swine workers, are exposed to indoor air contaminants (carbon dioxide, ammonia, dust and endotoxin) which are determinants of COPD traits, with a clear dose-response relationship with the number of hours working inside the buildings (49,50). As an

example, in a longitudinal study investigating 63 poultry workers, Guillam et al. concluded that exposure to only  $0.1 \text{ mg/m}^3$  of respirable dust present in poultry houses induces a 4-fold increase in the risk of chronic bronchitis (51). Moreover, a Danish study comparing decline of lung function between swine workers and dairy farmers showed that working in swine-confinement buildings causes a mean annual decline of 53 mL of FEV1, a value that was greater than in the group of dairy farmers (36 mL;  $p=0.02$  between groups) (52).

Even if their working conditions and exposure are different from farmers working in confined space, dairy and cattle farmers also present increased risk of impaired lung function and respiratory symptoms compared with unexposed controls (53–56). The six studies included in this meta-analysis for cattle farming reported homogeneous results ( $I^2=0\%$ ,  $p=0.48$ ). The four studies with the highest weight showed a significant association between cattle farming and prevalence of either chronic bronchitis or airflow limitation (total weight = 96.8%) while the two other studies only showed a trend for significant association, the global OR [95% CI] being as high as 2.27 [1.80-2.86]. These results remained unchanged when prevalence of chronic bronchitis and of airflow limitation were analyzed separately. Of note, this increased risk of COPD traits among dairy farmers may have decreased during the last years. A recent study by our group investigated the impact of farm modernity on respiratory outcomes such as the prevalence of airflow limitation and of chronic bronchitis in dairy farmers (57). This study demonstrated that having a modern farm (i.e., a separation between the house and the cowshed and having a loose housing system) decreased the risk of airflow limitation by 2 after adjustment for age and for smoking habits (57).

Although there are homogeneous data suggesting that raising one specified type of animal increases the risk of COPD traits, we found here that raising more than one animal type or raising unspecified types of animals was not associated with increased risk of chronic bronchitis and/or airflow limitation. This finding is in contradiction with conclusions of

studies that were not included in the current meta-analysis. Indeed, in a cross-sectional study of Norwegian farmers, Eduard et al. assessed respiratory symptoms and pre-bronchodilator lung function in 994 exclusive plant producers and 3,741 livestock farmers (58). The authors reported an increased prevalence of chronic bronchitis, airflow limitation and reduced FEV1 among livestock farmers. In another study performed in the Netherlands, the fact to live in an area with high density of livestock was shown to be a major risk factor for exacerbations in patients with COPD (59). The lack of significant association found in our meta-analysis between COPD traits and raising more than one animal type or raising unspecified types of animals could be explained by the very low number of studies included for this group (n=2) and the fact that these 2 studies used different respiratory outcomes. In addition, between-studies heterogeneity was as large as 77% (p=0.04), indicating that these results had to be interpreted with caution.

In the current literature, the group of grain/crop farmers is the most controversial regarding the prevalence of airflow limitation and/or chronic bronchitis (60,61). Among the studies included in the current meta-analysis for this group, one study showed a strong association, one study reported a weak and non-significant association and 3 showed no association between crop/grain farming and prevalence of airflow limitation and/or chronic bronchitis in comparison with non-exposed subjects. This heterogeneity of results could be explained by the wide range of activities (grain elevator, growers of fruits...), methods of exercise (use of greenhouse, use of closed and well-ventilated tractors...), and the type of climate between these farmers. When analyses were stratified on the respiratory outcome, crop/grain farmers showed no association with prevalence of airflow limitation (OR [95% CI]: 1.72 [0.92-3.23], p=0.09) but there was a large between-studies heterogeneity ( $I^2=66\%$ , p=0.03) that could explain the lack of significance. By contrast, crop/grain farming was strongly associated with prevalence of chronic bronchitis (OR [95% CI]: 2.41 [1.29-4.47], p=0.006). This finding is of

importance as some studies used this group of crop/grain farmers as a control group, considering that the risk of COPD in crop/grain farmers was similar to unexposed subjects (citer Eduard). Our observation also suggests that crop/grain farmers should be investigated more precisely in order to understand the physiopathology of chronic bronchitis found in this group.

In the current meta-analysis, we reviewed the risk of airflow limitation and/or chronic bronchitis among mixed, unspecified groups of farmers. Indeed, a large number of studies had a group of farmers working in more than one activity; other studies did not describe the type of activities performed by farmers. For this group, we found a significantly increased prevalence of either airflow limitation or chronic bronchitis (OR [95% CI]: 1.59 [1.30-1.95]), airflow limitation alone (OR [95% CI]: 1.70 [1.34-2.15]) but not chronic bronchitis alone (OR [95% CI]: 1.43 [0.95-2.16]). However, it is difficult to interpret this result, given the heterogeneity of exposed group definition from one study to another.

### ***Limitations of the study***

We acknowledge that our meta-analysis suffers from several limitations. First, the between-studies heterogeneity could have biased interpretation of some of our results. Indeed, the global effects of all included studies are significant for the analyses of the criteria “either airflow limitation or chronic bronchitis” and “chronic bronchitis”, but both analyses had a significant between-studies heterogeneity. This could be due to the large number of included studies and the large range of different exposure and respiratory outcome definitions. Nevertheless, for the criterion “airflow limitation”, the pooled OR did not have a significant between-studies heterogeneity. This could be explained by the fact that studies using a spirometric criterion are more recent, better designed and/or with a more robust outcome than studies using a clinical criterion to define COPD. Second, we excluded many studies that did

not fulfill inclusion criteria of the current meta-analysis. Many studies were not included because of the lack of a control group of non-exposed subjects (58,62–68). Others were not included because of the respiratory outcome: a large number of studies assessing respiratory status presented only the mean FEV1/FVC values instead of the proportion of subjects with a FEV1/FVC ratio below 70% or below LLN, and some studies reported “respiratory symptoms” without any specification, not allowing to estimate the proportion of subjects suffering from chronic bronchitis (47,69,70).

### ***Conclusion***

This meta-analysis demonstrates that cattle farming, swine farming and poultry farming are strongly associated with presence of airflow limitation and of chronic bronchitis. However, results concerning livestock farmers and crop/grain farmers depend on the chosen respiratory outcome. At this stage, it is not possible to draw firm conclusions regarding farming and COPD as there is no study in which COPD was defined according to appropriate criteria. It seems therefore crucial to conduct new epidemiological studies investigating different farming groups well-defined in terms of exposures, taking into account a quantitative measure of exposure to toxic particles. These studies should be well-designed with a control group of non-exposed subjects. A critical point of these future studies will be the definition COPD, the more appropriate being a post-bronchodilator FEV1/FVC ratio < LLN associated with respiratory symptoms.

1. Omland Ø, Würtz ET, Aasen TB, Blanc P, Brisman JB, Miller MR, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health*. janv 2014;40(1):19-35.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2013;187(4):347-65.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 2017;195(5):557-82.
4. Blanc PD. Occupation and COPD: A Brief Review. *J Asthma*. févr 2012;49(1):2-4.
5. Viegi G, Di Pede C. Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. avr 2002;2(2):115-21.
6. Ameille J, Dalphin JC, Descatha A, Pairen JC. [Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease]. *Rev Mal Respir*. sept 2006;23(4 Suppl):13S119-130.
7. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 2010;182(5):693-718.
8. Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. *Am J Ind Med*. oct 2004;46(4):396-9.
9. Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J*. 9 oct 2015;ERJ-00153-2015.
10. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, Kelly KM, Burmeister LF, Stromquist AM, et al. Asthma and Farm Exposures in a Cohort of Rural Iowa Children. *Environ Health Perspect*. 7 déc 2004;113(3):350-6.
11. Oelsner EC, Loehr LR, Henderson AG, Donohue KM, Enright PL, Kalhan R, et al. Classifying Chronic Lower Respiratory Disease Events in Epidemiologic Cohort Studies. *Ann Am Thorac Soc*. juill 2016;13(7):1057-66.
12. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J*. oct 2013;42(4):1046-54.
13. Fontana L, Lee S-J, Capitanelli I, Re A, Maniscalco M, Mauriello MC, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers: A Systematic Review. *J Occup Environ Med*. août 2017;59(8):775-88.
14. Szczyrek M, Krawczyk P, Milanowski J, Jastrzębska I, Zwolak A, Daniluk J. Chronic obstructive pulmonary disease in farmers and agricultural workers - an overview. *Ann Agric Environ Med AAEM*. déc 2011;18(2):310-3.

15. Bolund AC, Miller MR, Sigsgaard T, Schlünssen V. The effect of organic dust exposure on long-term change in lung function: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* juill 2017;74(7):531-42.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 18 août 2009;151(4):W65-94.
17. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* sept 2010;25(9):603-5.
18. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 6 sept 2003;327(7414):557-60.
19. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* nov 2000;53(11):1119-29.
20. Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest.* juin 1989;95(6):1244-7.
21. Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora D, Westeel V, Pernet D, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 1998;158(5 Pt 1):1493-8.
22. Milosević M. The prevalence of chronic bronchitis in agricultural workers of Slavonia. *Am J Ind Med.* 1986;10(3):319-22.
23. Stoleski S, Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Mijakoski D. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking dairy farmers. *Open Respir Med J.* 2015;9:59-66.
24. Thaon I, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J.* 1 avr 2011;37(4):767-74.
25. Dosman JA, Graham BL, Hall D, Pahwa P, McDuffie HH, Lucewicz M, et al. Respiratory symptoms and alterations in pulmonary function tests in swine producers in Saskatchewan: results of a survey of farmers. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* sept 1988;30(9):715-20.
26. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Tielen MJ, Folgering H, van Schayck CP. Health-based selection for asthma, but not for chronic bronchitis, in pig farmers: an evidence-based hypothesis. *Eur Respir J.* janv 1999;13(1):187-9.
27. Zejda JE, Hurst TS, Rhodes CS, Barber EM, McDuffie HH, Dosman JA. Respiratory health of swine producers. Focus on young workers. *Chest.* mars 1993;103(3):702-9.
28. Rimac D, Macan J, Varnai VM, Vučemilo M, Matković K, Prester L, et al. Exposure to poultry dust and health effects in poultry workers: impact of mould and mite allergens. *Int Arch Occup Environ Health.* janv 2010;83(1):9-19.
29. Sigurdarson ST, Gudmundsson G, Sigurvinssdottir L, Kline JN, Tomasson K. Respiratory disorders are not more common in farmers. Results from a study on Icelandic animal farmers. *Respir Med.* déc 2008;102(12):1839-43.

30. Chakraborty S, Mukherjee S, Roychoudhury S, Siddique S, Lahiri T, Ray MR. Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India. *J Occup Health*. 2009;51(6):488-97.
31. Hansell A, Ghosh RE, Poole S, Zock J-P, Weatherall M, Vermeulen R, et al. Occupational Risk Factors for Chronic Respiratory Disease in a New Zealand Population Using Lifetime Occupational History: *J Occup Environ Med*. mars 2014;56(3):270-80.
32. Stoleski S, Minov J, Mijakoski D, Karadzinska-Bislimovska J. Chronic Respiratory Symptoms and Lung Function in Agricultural Workers - Influence of Exposure Duration and Smoking. *Open Access Maced J Med Sci*. 15 mars 2015;3(1):158-65.
33. Brackbill RM, Cameron LL, Behrens V. Prevalence of chronic diseases and impairments among US farmers, 1986-1990. *Am J Epidemiol*. 1 juin 1994;139(11):1055-65.
34. Danuser B, Weber C, Künzli N, Schindler C, Nowak D. Respiratory symptoms in Swiss farmers: an epidemiological study of risk factors. *Am J Ind Med*. avr 2001;39(4):410-8.
35. Earle-Richardson G, Scribani M, Scott E, May J, Jenkins P. A Comparison of Health, Health Behavior, and Access Between Farm and Nonfarm Populations in Rural New York State: Farmers' Health Status in Rural New York. *J Rural Health*. avr 2015;31(2):157-64.
36. Heederik D, Kromhout H, Burema J, Biersteker K, Kromhout D. Occupational exposure and 25-year incidence rate of non-specific lung disease: the Zutphen Study. *Int J Epidemiol*. déc 1990;19(4):945-52.
37. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2002;156(8):738-46.
38. Lamprecht B, Schirnhofer L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction—results from a population-based study. *Am J Ind Med*. juin 2007;50(6):421-6.
39. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatius L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2 janv 2016;13(1):42-9.
40. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 5 avr 2016;315(13):1378.
41. Guillien A, Soumagne TE, Puyraveau M, Berger P, Guillot SL, Rannou F, et al. Case-Finding for Persistent Airway Obstruction in Farmers: A Questionnaire With Optimal Diagnosis Criteria. *Am J Prev Med*. déc 2017;53(6):837-44.
42. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. août 2009;374(9691):721-32.
43. Abramson M, Perret J, Dharmage S, McDonald V, McDonald C. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. sept 2014;9:45.

44. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J.* avr 2004;23(4):497-8.
45. Garcia-Rio F. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J.* 1 sept 2004;24(3):397-405.
46. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
47. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J.* avr 2001;17(4):747-54.
48. Galli L, Facchetti S, Raffetti E, Donato F, D'Anna M. Respiratory diseases and allergic sensitization in swine breeders: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* nov 2015;115(5):402-7.
49. Monsó E, Riu E, Radon K, Magarolas R, Danuser B, Iversen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am J Ind Med.* oct 2004;46(4):357-62.
50. Iversen M, Kirychuk S, Drost H, Jacobson L. Human health effects of dust exposure in animal confinement buildings. *J Agric Saf Health.* nov 2000;6(4):283-8.
51. Guillam M-T, Pédrone G, Le Bouquin S, Huneau A, Gaudon J, Leborgne R, et al. Chronic respiratory symptoms of poultry farmers and model-based estimates of long-term dust exposure. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2013;20(2):307-11.
52. Iversen M, Dahl R. Working in swine-confinement buildings causes an accelerated decline in FEV1: a 7-yr follow-up of Danish farmers. *Eur Respir J.* sept 2000;16(3):404-8.
53. Dalphin J-C, Maheu MF, Dussaucy A, Pernet D, Polio J-C, Dubiez A, et al. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J.* 1 juin 1998;11(6):1287-93.
54. Chaudemanche H, Monnet E, Westeel V, Pernet D, Dubiez A, Perrin C, et al. Respiratory status in dairy farmers in France; cross sectional and longitudinal analyses. *Occup Environ Med.* nov 2003;60(11):858-63.
55. Gainet M, Thaon I, Westeel V, Chaudemanche H, Venier AG, Dubiez A, et al. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur Respir J.* juill 2007;30(1):97-103.
56. Jouneau S, Pinault M, Gouyet T, Brinchault G, Guillot S, Viel J-F, et al. [AIRBAg study: preliminary results after one year of screening for COPD in dairy farmers]. *Rev Mal Respir.* mars 2015;32(3):240-8.
57. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplante J-J, Dalphin J-C. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med.* févr 2016;73(2):127-33.
58. Eduard W. Chronic Bronchitis, COPD, and Lung Function in Farmers: The Role of Biological Agents. *CHEST J.* 1 sept 2009;136(3):716.

59. Borlée F, Yzermans CJ, van Dijk CE, Heederik D, Smit LAM. Increased respiratory symptoms in COPD patients living in the vicinity of livestock farms. *Eur Respir J.* déc 2015;46(6):1605-14.
60. Kennedy SM, Dimich-Ward H, Desjardins A, Kassam A, Vedral S, Chan-Yeung M. Respiratory health among retired grain elevator workers. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1994;150(1):59-65.
61. Gamsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, Samuels SJ. Smoking, respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest.* mai 1992;101(5):1361-8.
62. Liu S, Ren Y, Wen D, Chen Y, Chen D, Li L, et al. Prevalence and risk factors for COPD in greenhouse farmers: a large, cross-sectional survey of 5,880 farmers from northeast China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* oct 2015;2097.
63. Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raherison C, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRICulture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol.* sept 2013;23(9):539-45.
64. Viegas S, Faísca VM, Dias H, Clérigo A, Carolino E, Viegas C. Occupational Exposure to Poultry Dust and Effects on the Respiratory System in Workers. *J Toxicol Environ Health A.* 15 févr 2013;76(4-5):230-9.
65. Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ, Alavanja MCR, et al. Chronic Bronchitis Among Nonsmoking Farm Women in the Agricultural Health Study: *J Occup Environ Med.* mai 2007;49(5):574-83.
66. Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Chronic bronchitis in farmers. *Scand J Work Environ Health.* août 1997;23(4):271-80.
67. Pahwa P, Karunananayake C, Willson PJ, Hagel L, Rennie DC, Lawson JA, et al. Prevalence of Chronic Bronchitis in Farm and Nonfarm Rural Residents in Saskatchewan: *J Occup Environ Med.* déc 2012;54(12):1481-90.
68. Melenka LS, Hessel PA, Yoshida K, Enarson DA. Lung health in Alberta farmers. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 1999;3(10):913-9.
69. Rylander R, Carvalheiro MF. Airways inflammation among workers in poultry houses. *Int Arch Occup Environ Health.* juin 2006;79(6):487-90.
70. Kirychuk SP, Senthilselvan A, Dosman JA, Juorio V, Feddes JJR, Willson P, et al. Respiratory symptoms and lung function in poultry confinement workers in Western Canada. *Can Respir J.* oct 2003;10(7):375-80.

**Table 1.** Description of the included studies

Study	Studied sample size* (exposed - controls)	Age	Gender	Smoking habits	Type of exposure	Description of controls	AL prevalence among exposed	AL prevalence among controls	CB prevalence among exposed	CB prevalence among controls
Brackbill, 1994	34,616 (2,681 - 31,935)	mean age of farmers = 44.3 median (IQR): farmers = 41	Only men	MD	farmers	white collar	-	-	0.34%	0.54%
Chakraborty, 2009	724 (376 - 348)	(24-52) ; controls = 40 (25- 53)	Only men	All non-smokers	crop workers	Individuals not engaged in agriculture	18.1%	6.9%	19.1%	6.0%
Dalphin, 1989	500 (250 - 250)	mean ± SD: farmers = 40.07 ± 9.38 ; controls = 40.16 ± 8.99	Men (%): Farmers = 52%; Controls = 48%	Never smokers (%): Farmers = 60%; Controls = 60%	dairy farmers	administrative employees	-	-	12%	6%
Dalphin, 1998	414 (265 - 149)	mean ± SD: farmers = 45.9 ± 11.3 ; controls = 37.4 ± 10.3	Men (%): Farmers = 58%; Controls = 48%	Never smokers (%): Farmers = 74%; Controls = 56%	dairy farmers	non exposed administrative workers	21.2%	14.5%	6.4%	0.7%
Danuser, 2001	1,902 (442 - 1460)	mean ± SD: farmers = 48.9 ± 13.0; controls = MD	Men (%): Farmers = 97%; Controls = MD	Never smokers (%): Farmers = 58%; Controls = DM	farmers	swiss population	-	-	12.0%	6.8%
Dosman, 1988	376 (183 - 193)	mean ± SD: farmers = 42.2 ± 12.9 ; controls = 39.7 ± 12.9	Only men	Mean pack-years ± SD: Farmers = 13.6 ± 16.6; Controls = 13.2 ± 15.8	swine farmers	nonfarming rural-dwelling	17.5%	7.8%	13.1%	7.6%
Earle-Richardson, 2015	9,612 (536 - 9076)	median: farmers = 55.2; controls = 51.2	Men (%): Farmers = 75%; Controls = 47%	OR (95% CI) of current smoking (farmers vs controls) = 0.60 (0.40-0.89)	farmers	rural nonfarmers	1.87%	1.32%	-	-

Study	Studied sample size* (exposed - controls)	Age	Gender	Smoking habits	Type of exposure	Description of controls	AL prevalence among exposed	AL prevalence among controls	CB prevalence among exposed	CB prevalence among controls
Guillien, 2015	4,704 (917 - 3,787)	farmers: "40-49" = 32%; "50-59" = 31%; ">60" = 37%; controls: "40-49" = 34%; "50-59" = 31%; ">60" = 35%	Men (%): Farmers = 63%; Controls = 46%	Never smokers (%): Farmers = 68%; Controls = 59%	cattle farmers, swine farmers, poultry farmers, livestock farmers, crop farmers and mixed groups of farmers	subjects having worked in only nonagricultural jobs without any known exposure	farmers = 5.12%; cattle farmers = 4.82%; swine farmers = 5.58%; poultry farmers = 5.73%; livestock farmers = 5.09%; crop farmers = 2.92%; mixed groups of farmers = 6.12%	2.94%	-	-
Hansell, 2014	PAL: 391 (71 - 320) // CB: 537 (89 - 448)	total population (n=1017): 53.2 ± 12.9	total population: Men = 50.5%	total population: Never-smokers = 52%	crop farmers	subjects with no exposure to VGDF	11.3%	10.3%	14.6%	6.0%
Heederik, 1990	399 (30 - 369)	range: 40-89	Only men	MD	farmers	white collar	33.3%	21.7%	-	-
Hnizdo, 2002	2869 (592 - 2277)	range: 30-75	total population (n=9,823): Men = 47%	total population: Never-smokers = 47%	farmers	office workers	10.1%	5.2%	-	-
Lamprecht, 2007	1258 (288 - 970)	median (range): Farmers = 59 (40-90); Controls: 56 (40-98)	Men (%): Farmers = 60%; Controls = 53%	Never smokers (%): Farmers = 54%; Controls = 45%	farmers	no farming	30.2%	20.1%	-	-
Milosevic, 1986	824 (311 - 513)	MD	Only men	Non smokers (%): Farmers = 36%; Controls = 36%	farmers and cattle farmers	tractor drivers and craftsmen	-	-	Farmers = 36%; Cattle farmers = 39%	22%
Obaseki, 2016	875 (386 - 489)	Total: "40-49" = 37%; "50-59" = 26%; "60-69" = 24%; ">70" = 12%	Total: Men = 39%	Never smokers = 90%	farmers	subjects never engaged in farming	7.7%	7.7%	-	-

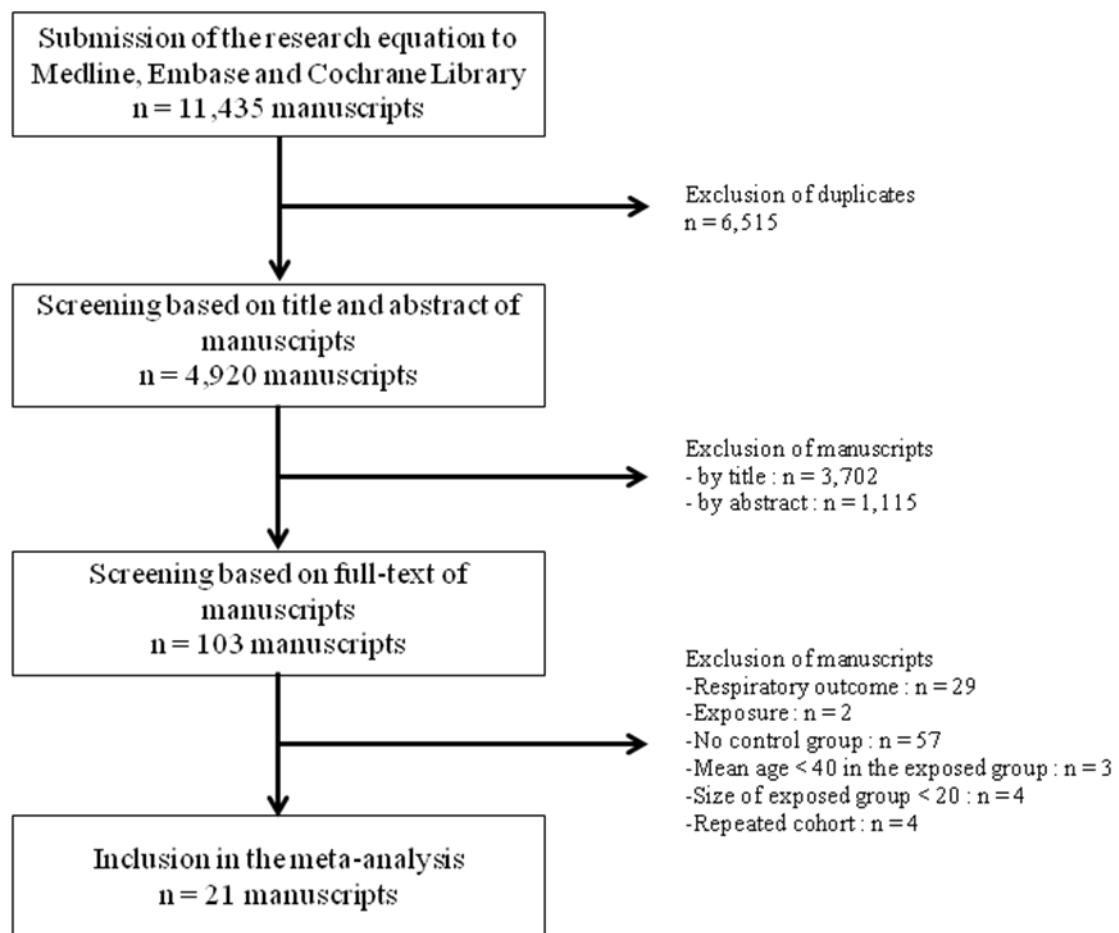
Study	Studied sample size* (exposed - controls)	Age	Gender	Smoking habits	Type of exposure	Description of controls	AL prevalence among exposed	AL prevalence among controls	CB prevalence among exposed	CB prevalence among controls
Rimac, 2010	86 (41 - 45)	mean $\pm$ SD: farmers = 46.0 $\pm$ 8.7 ; controls = 44.9 $\pm$ 8.7	Men (%): Farmers = 32%; Controls = 33%	Nonsmokers (%): Farmers = 49%; Controls = 62%	poultry farmers	office workers	7.89%	2.56%	-	-
Sigurdarson, 2008	1,796 (1,107 - 689)	>50: Farmers = 51%; Controls = 39%	Men (%): Farmers = 77%; Controls = 48%	Current smokers (%): Farmers = 13%; Controls = 20%	livestock farmers	general population	-	-	3.9%	4.3%
Stoleski (MJMS), 2015	150 (75 - 75)	mean $\pm$ SD: farmers = 51.4 $\pm$ 7.3 ; controls = 52.7 $\pm$ 7.6	Male/female ration: Farmers = 1.4; Controls = 1.3	Mean pack-years $\pm$ SD: Farmers = 12.4 $\pm$ 4.3; Controls = 12.7 $\pm$ 4.1	crop farmers	office workers	16.0%	6.7%	-	-
Stoleski (RMJ), 2015	104 (52 - 52)	mean $\pm$ SD: farmers = 49.4 $\pm$ 5.1 ; controls = 48.7 $\pm$ 4.9	Only men	Only never smokers	dairy farmers	office workers	10.7%	2.7%	-	-
Thaon, 2011	448 (349 - 99)	mean $\pm$ SD: dairy farmers = 58.0 $\pm$ 11.1; nondairy agricultural workers = 52.0 $\pm$ 11.2; controls = 51.2 $\pm$ 10.0	Men (%): Farmers = 64%; Controls = 49%	Never smokers (%): Farmers = 63%; Controls = 53%	dairy farmers and nondairy agricultural workers	administrative employees from agricultural companies	dairy farmers = 3.8%; nondairy agricultural workers = 2.3%	1.0%	-	-
Vogelzang, 1999	550 (239 - 311)	mean: farmers = 41.0 ; controls = 41.9	Only men	Mean pack-years: Farmers = 6.8; Controls = 9.1	swine farmers	non agricultural workers	-	-	20.2%	7.7%
Zejda, 1993	763 (500 - 263)	mean $\pm$ SD: Farmers = 41.2 $\pm$ 11.7; controls = 40.7 $\pm$ 11.2	Only men	Never smokers (%): Farmers = 56%; Controls = 43%	swine farmers and grain farmers	nonfarming subjects	-	-	swine farmers = 15.3%; grain farmers = 7.2%	5.7%

\*subjects not owning to "exposed group" or "control group" were not included in the sample size. AL: airflow limitation; CB: chronic bronchitis; MD: missing data; VGDF: vapors, dusts, gases, fumes

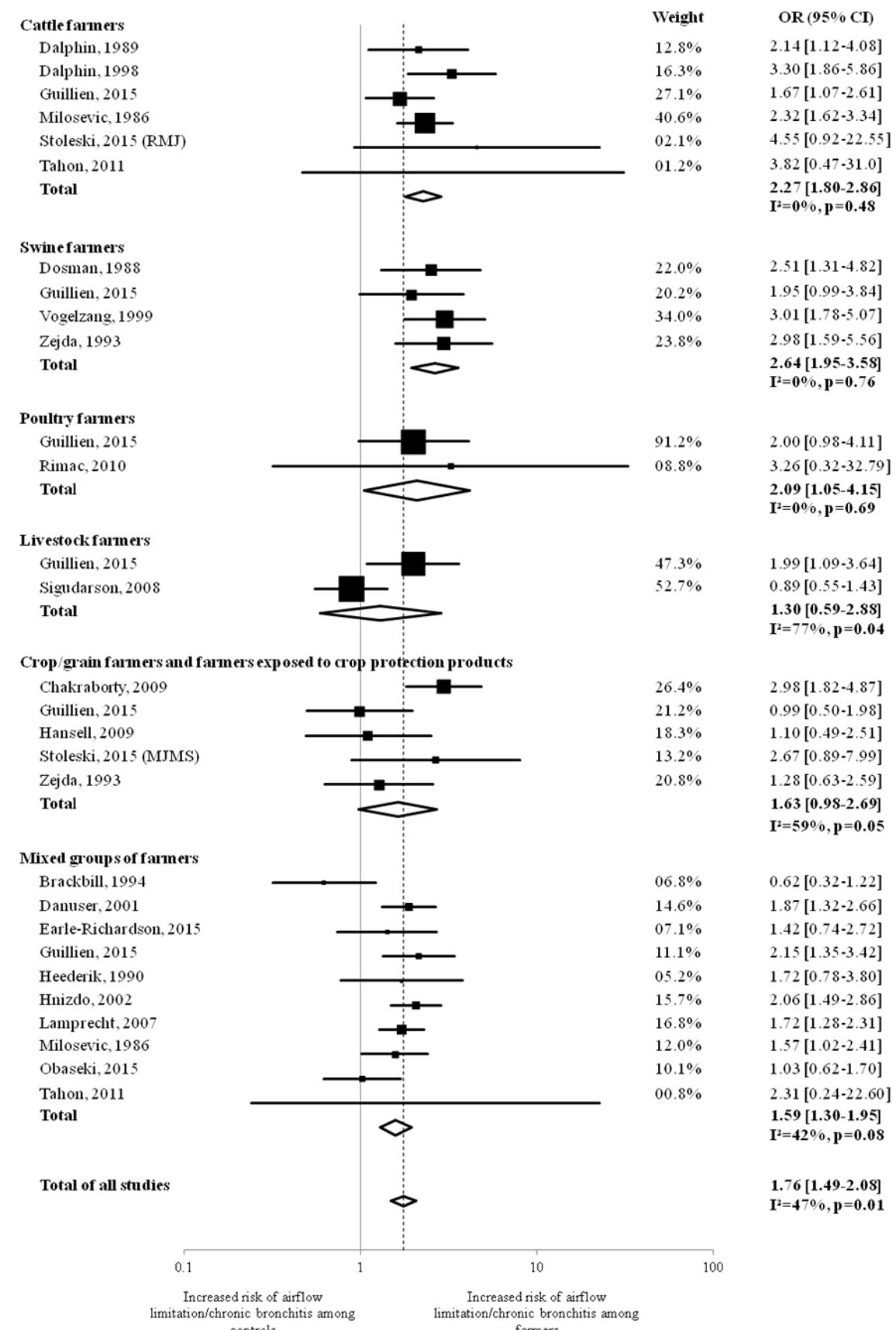
**Supplemental table 1.** Evaluation of studies' quality with the Newcastle-Ottawa quality assessment scale

	<b>Selection</b>	<b>Comparability</b>	<b>Outcome</b>	<b>Total</b>
	<b>/5</b>	<b>/2</b>	<b>/3</b>	<b>/10</b>
Brackbill, 1994	3	1	2	6
Chakraborty, 2009	3	2	2	7
Dolphin, 1989	3	2	3	8
Dolphin, 1998	3	0	2	5
Danuser, 2001	4	0	2	6
Dosman, 1988	4	0	1	5
Earle-Richardson, 2015	3	2	1	6
Guillien, 2015	3	2	3	8
Hansell, 2014	3	1	3	7
Heederik, 1990	2	0	2	4
Hnizdo, 2002	4	2	3	9
Lamprecht, 2007	4	1	3	8
Milosevic, 1986	0	1	1	2
Obaseki, 2016	5	2	3	10
Rimac, 2010	3	1	2	6
Sigurdarson, 2008	4	0	2	6
Stoleski (MJMS), 2015	1	1	3	5
Stoleski (RMJ), 2015	1	0	3	4
Thaon, 2011	3	2	2	7
Vogelzang, 1999	3	0	2	5
Zejda, 1993	4	0	1	5

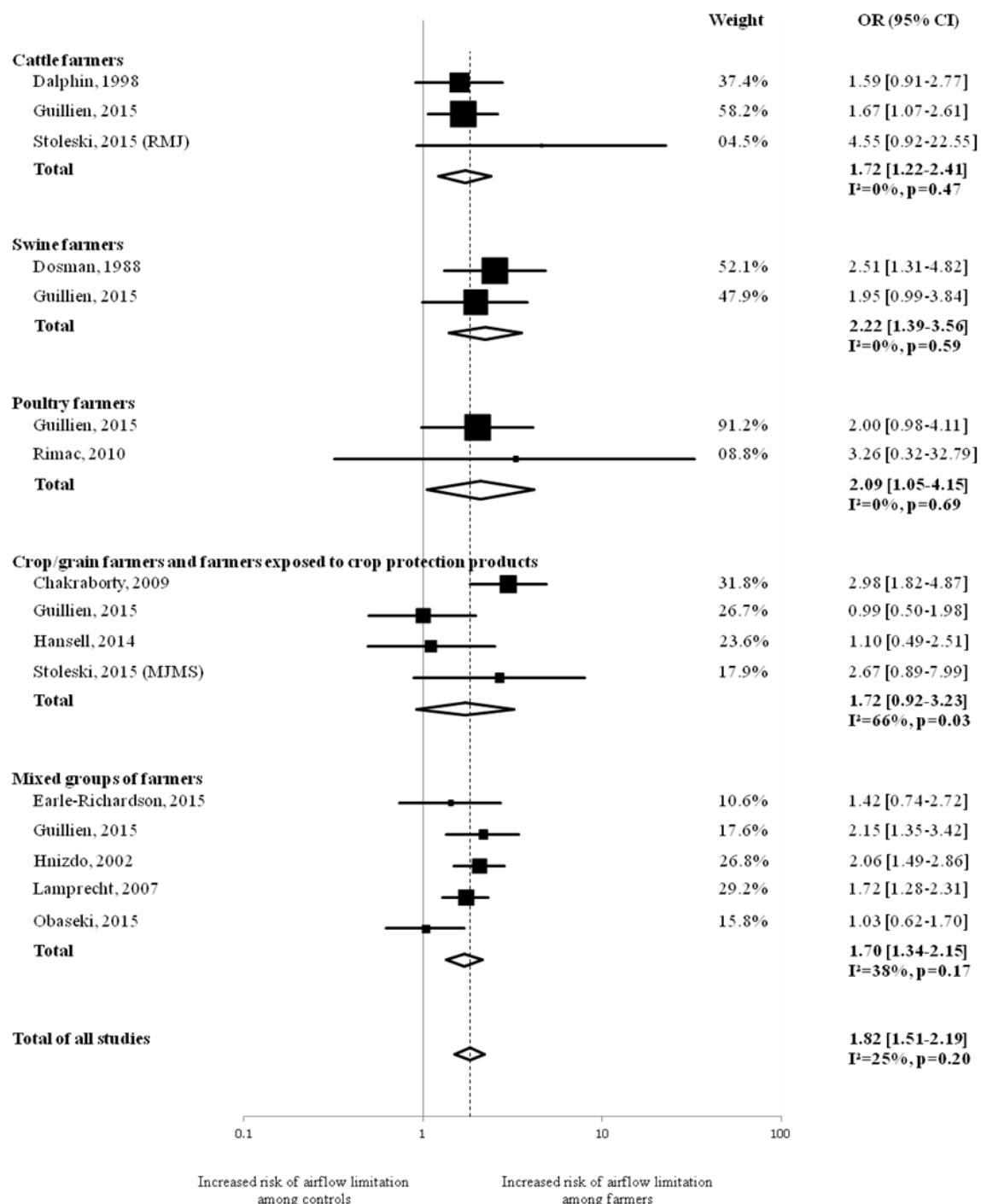
**Figure 1.** Flow chart of the included studies



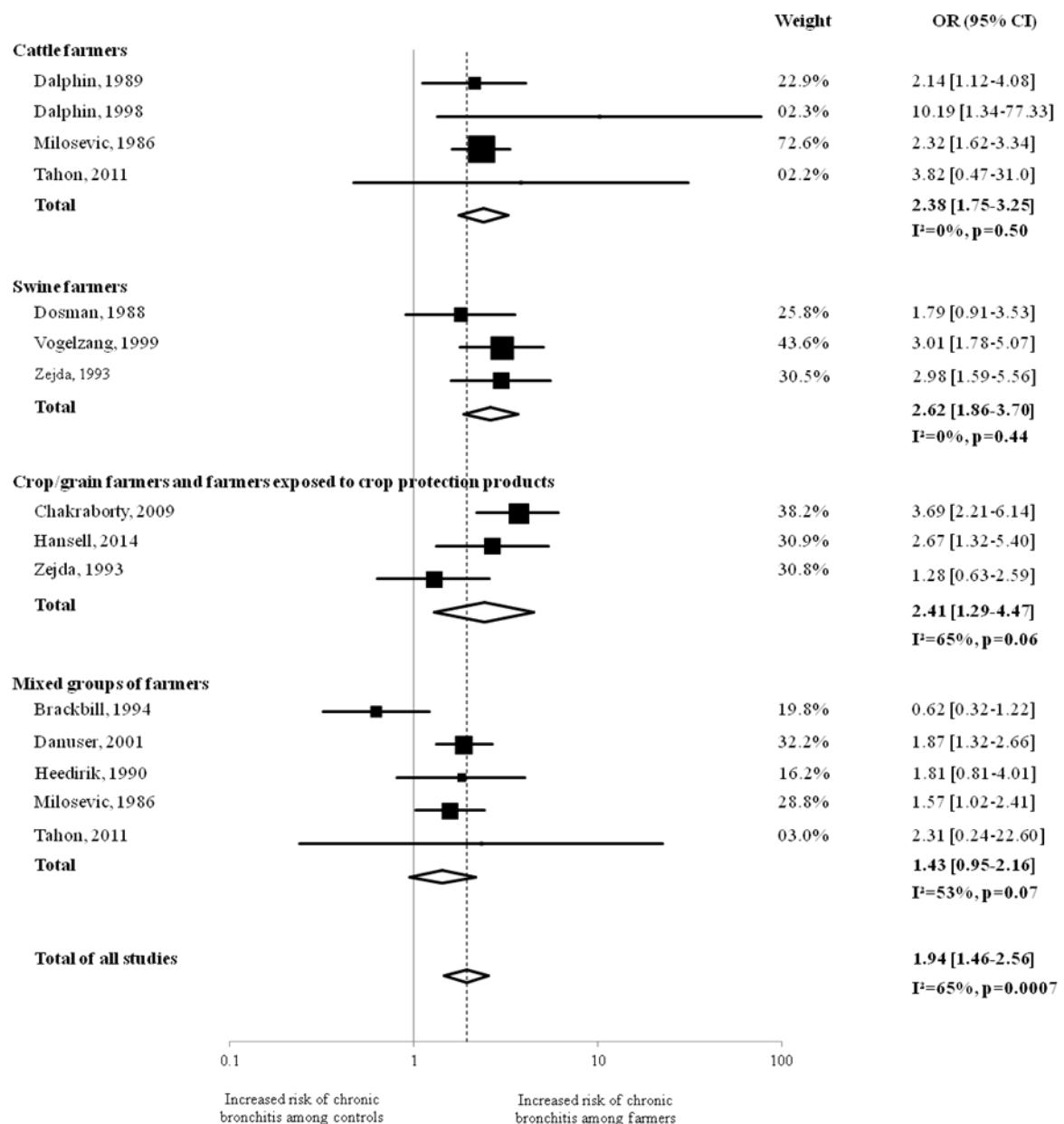
**Figure 2.** Risk of airflow limitation/chronic bronchitis according to farming activity



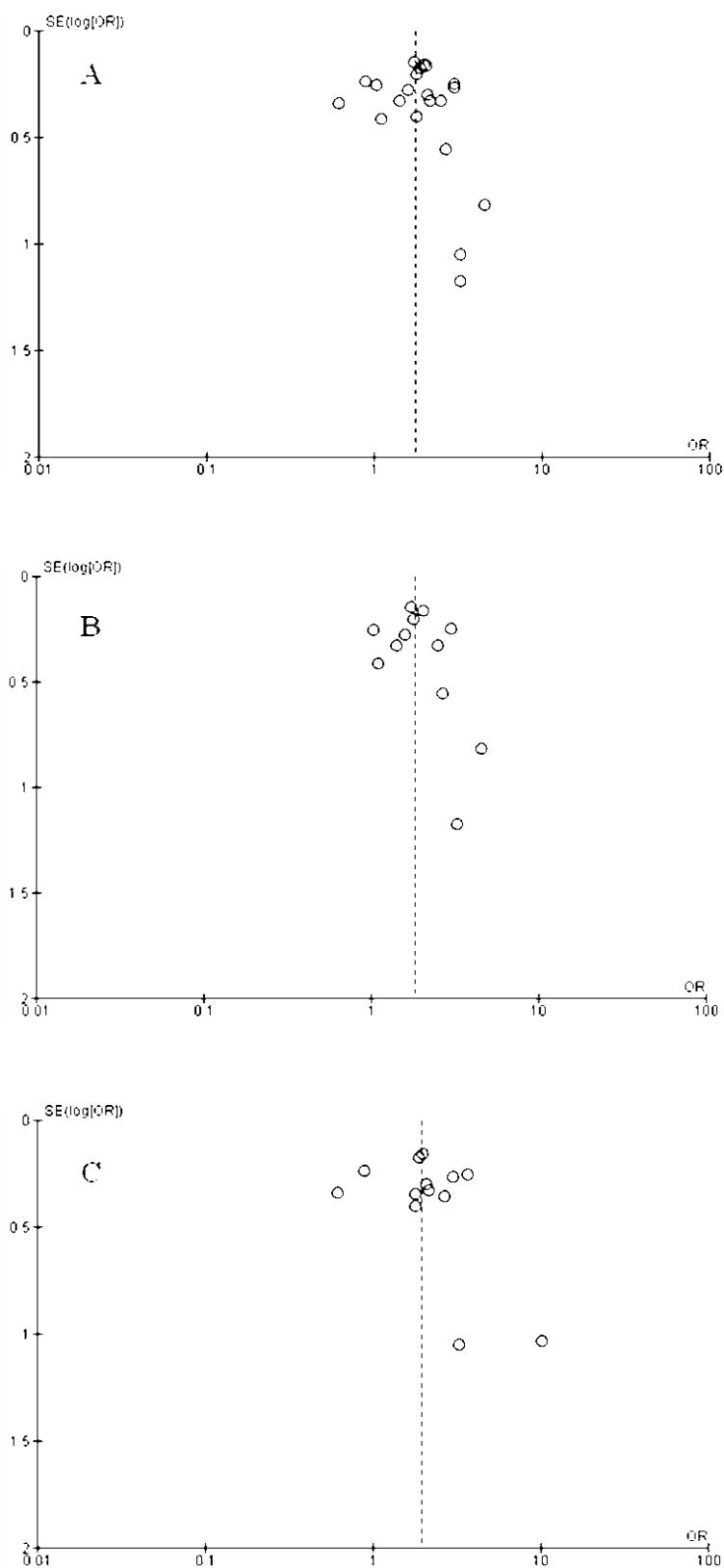
**Figure 3.** Risk of airflow limitation according to farming activity



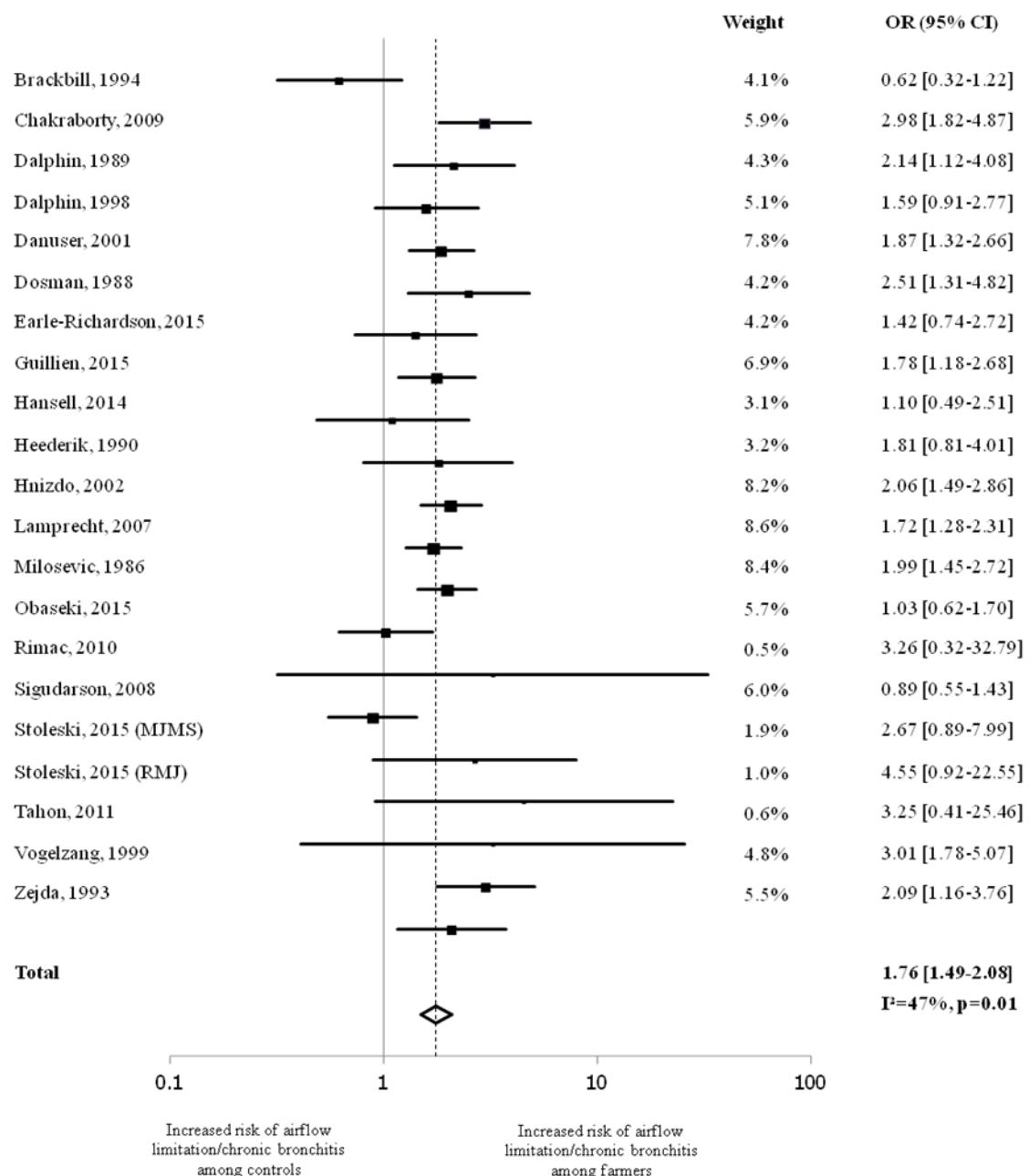
**Figure 4.** Risk of chronic bronchitis according to farming activity



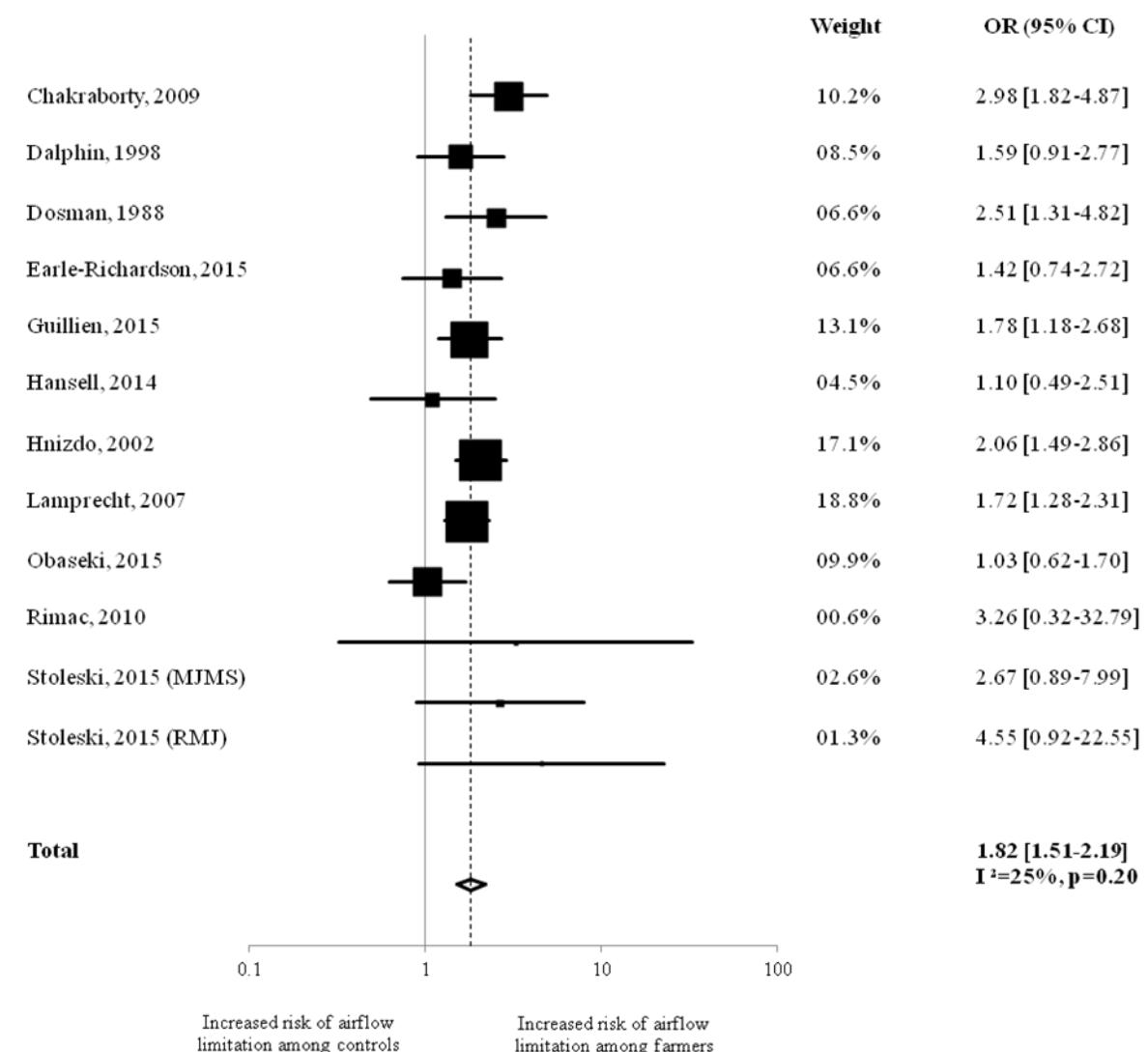
**Figure S1.** Funnel plots of studies assessing association between farming activity and (A) prevalence of airflow limitation/chronic bronchitis; (B) prevalence of airflow limitation; (C) prevalence of chronic bronchitis



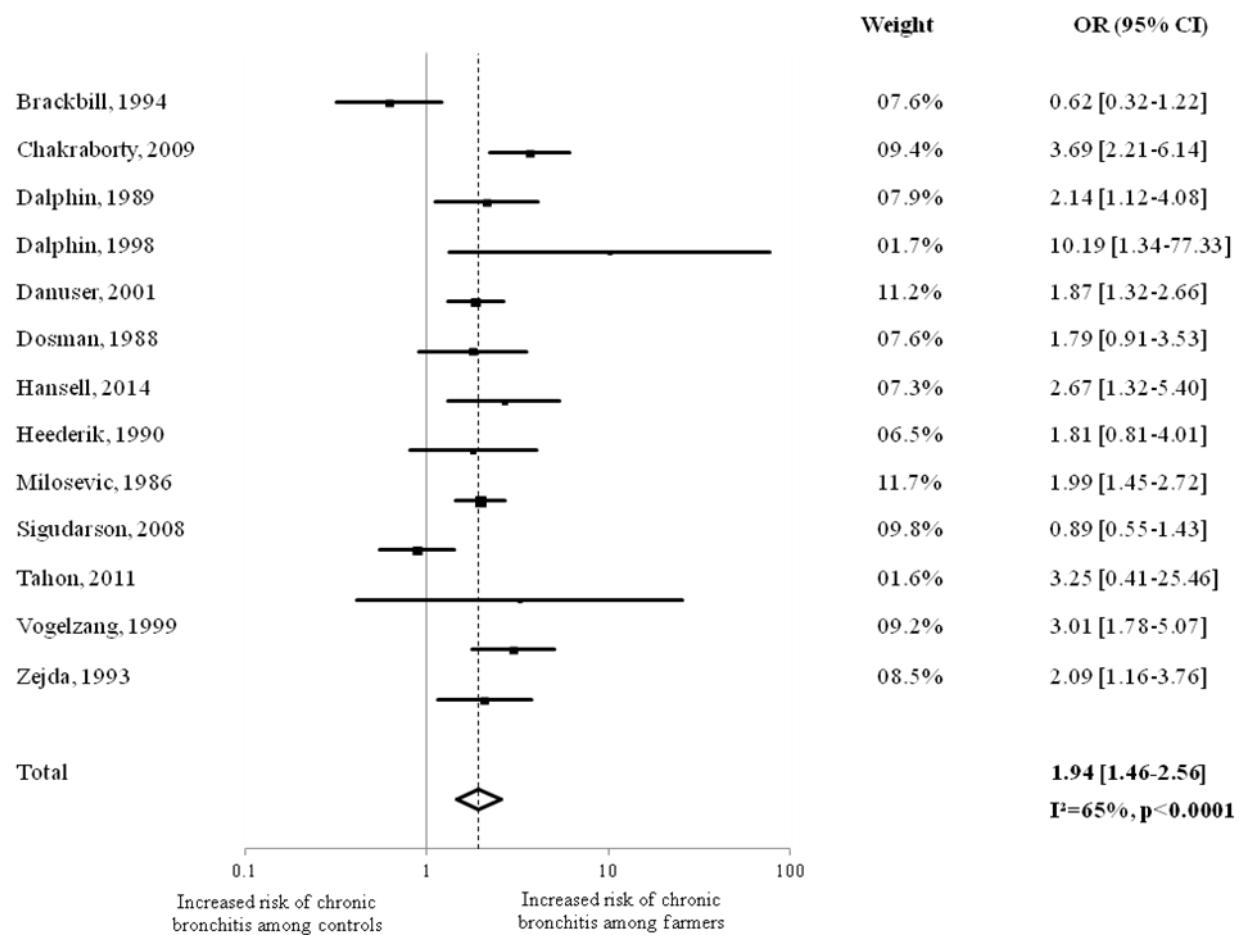
**Figure S2.** Risk of airflow limitation/chronic bronchitis among farmers



**Figure S3.** Risk of airflow limitation among farmers



**Figure S4.** Risk of chronic bronchitis among farmers



## 5. Article 5 : Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD

### a. Contexte et objectif

L'anxiété et la dépression sont deux comorbidités fréquentes de la BPCO. La présence de ces comorbidités chez les patients BPCO a une incidence sur la survie, la durée des hospitalisations et l'intensité des symptômes respiratoires. Par ailleurs, la littérature montre que la prévalence de l'anxiété et celle de la dépression sont plus importantes chez les agriculteurs que dans le reste de la population. Toutefois, la littérature ne traite pas de la prévalence de l'anxiété et de la dépression chez des sujets étant à la fois agriculteurs et atteints BPCO.

L'article qui suit a donc utilisé les données de l'étude BalistiC pour évaluer l'anxiété et la dépression chez des sujets étant à la fois agriculteurs (producteurs laitiers) et porteurs de BPCO, ces sujets étant comparés à des agriculteurs (producteurs laitiers) indemnes de BPCO, des non agriculteurs porteurs de BPCO et des non agriculteurs indemnes de BPCO. L'anxiété et la dépression étaient évaluées à l'aide de l'échelle Hospital Anxiety and Depression scale. Pour cet article, les 4 groupes de l'étude BalistiC étaient analysés. Cependant un sujet « BA » n'avait pas rempli l'échelle HAD et a donc été exclu des analyses. Ainsi, cet article s'appuyait sur les données de 100 BA (BPCO producteur laitier), 85 BN (BPCO Non Agricole), 98 TA (Témoin producteur laitier) et 89 TN (Témoin Non Agricole).

### b. Manuscrit

Article “Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD”. **Guillien A**, Laurent L, Soumagne T, Puyraveau M, Laplante JJ, Andujar P, Annesi-Maesano I, Degano B, Dalphin JC. *International Journal of COPD* 2017.

# Anxiety and depression among dairy farmers: the impact of COPD

Alicia Guillien<sup>1</sup>  
 Lucie Laurent<sup>2</sup>  
 Thibaud Soumagne<sup>3</sup>  
 Marc Puyraveau<sup>4</sup>  
 Jean-Jacques Laplante<sup>5</sup>  
 Pascal Andujar<sup>6</sup>  
 Isabella Annesi-Maesano<sup>7</sup>  
 Nicolas Roche<sup>8,9</sup>  
 Bruno Degano<sup>1,\*</sup>  
 Jean-Charles Dalphin<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Research Unit EA 3920, Franche-Comté University, Besançon, France;

<sup>2</sup>Department of Clinical Physiology, University Hospital, Besançon, France;

<sup>3</sup>Department of Respiratory Diseases, University Hospital, Besançon, France;

<sup>4</sup>Clinical Methodology Center, University Hospital,

Besançon, France;

<sup>5</sup>Department of Occupational Diseases, Mutualité sociale agricole, Besançon, France;

<sup>6</sup>University of Medical Sciences,

Paris-est Crétel University, Crétel, France;

<sup>7</sup>Epidemiology of Allergic and

Respiratory Diseases Department (EPAR), Saint-Antoine Medical

School, Paris, France;

<sup>8</sup>Respiratory and Intensive Care Medicine, Cochin Hospital (AP-HP), University Paris

Descartes, Paris, France;

<sup>9</sup>Research Unit EA 2511, University Paris

Descartes, Paris, France

\*These authors contributed equally to this work

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and farming are two conditions that have been associated with an increased risk of anxiety and depression. Dairy farming is an independent risk factor for COPD.

**Objective:** To test the hypotheses that the prevalence of anxiety and/or depression is higher in dairy farmers with COPD than in farmers without COPD, and higher in dairy farmers with COPD than in non-farmers with COPD.

**Methods:** Anxiety and depression were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale in 100 dairy farmers with COPD (DF-COPD), 98 dairy farmers without COPD (DF-controls), 85 non-farming patients with COPD (NF-COPD) and 89 non-farming subjects without COPD (NF-controls), all identified by screening in the Franche-Comté region of France. Anxiety and depression were considered present when the Hospital Anxiety and Depression Scale score was  $\geq 8$ . COPD was defined by a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity ratio  $< 0.7$ .

**Results:** The crude prevalence of anxiety did not differ between the four groups, ranging from 36% in NF-controls to 47% in NF-COPD ( $p=0.15$  between groups). Similarly, the prevalence of depression did not differ significantly between the four groups ( $p=0.16$  between groups). In dairy farmers (n=198), the only factors associated with anxiety were quality of life and current smoking. Depression in dairy farmers was associated with airflow limitation (lower forced expiratory volume in 1 second and COPD grade 2 or more) as well as with some COPD-related features (dyspnea severity, current smoking, and poorer quality of life). In non-farmers, both anxiety and depression were associated with airflow limitation and COPD-related features.

**Conclusion:** In our population, the prevalence of anxiety and/or depression was similar in dairy farmers with and without COPD and in non-farmers with COPD. Nevertheless, the degree of airway obstruction and some COPD-related features were associated with depression among dairy farmers, whereas these factors were not associated with anxiety.

**Keywords:** COPD, farmers, forced expiratory volume in 1 second, Hospital Anxiety and Depression Scale, St George's Respiratory Questionnaire

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the most common respiratory disease, affecting between 5% and 10% of subjects over 40 years of age.<sup>1</sup> This disease leads to a deterioration of the patient's quality of life<sup>2,3</sup> and involves considerable costs due to health care, professional absenteeism and morbidity-mortality.<sup>4</sup> COPD primarily affects the lungs, but also has consequences on other organs and functions.<sup>5</sup> Anxiety and depression are among the most frequent comorbidities identified in COPD patients.<sup>6-8</sup> The causal relationships between COPD and anxiety and/or depression are multifaceted.<sup>9,10</sup> Patients with COPD are

Correspondence: Bruno Degano  
 CHU Jean Minjoz, 3 Boulevard Fleming,  
 25000 Besançon, France  
 Tel +33 38 121 1807  
 Fax +33 38 166 8532  
 Email bdegano@univ-fcomte.fr

more likely to develop anxiety and/or depression than control subjects, while COPD patients with anxiety and/or depression have a higher risk of COPD-related mortality than COPD patients without anxiety and/or depression.<sup>10,11</sup>

Although the main causal risk factor for COPD in developed countries is tobacco smoking, COPD is also attributable to environmental and/or professional exposures.<sup>12,13</sup> COPD in dairy farmers is, in this regard, a typical example of COPD attributable to exposure to organic dusts at work.<sup>14</sup> A recent study showed that COPD prevalence among farmers is approximately twice as high as in subjects with no occupational exposure.<sup>15</sup> Many studies have shown that farming may be associated with an increased risk of anxiety and depression.<sup>16–19</sup> This could partly be explained by the fact that in some cases, farmers are daily subjected to multiple stress factors such as economic circumstances, weather conditions, labor problems and social conditions.<sup>16,19,20</sup> Nevertheless, the prevalence of anxiety and depression among farmers with COPD is currently unknown.

Given that COPD and dairy farming may both be risk factors for anxiety and/or depression, we aimed to test the hypothesis that a higher prevalence of anxiety and/or depression exists in farmers with COPD than in farmers without COPD, together with a higher prevalence of anxiety and/or depression in farmers with COPD than in non-farmers with COPD. We also aimed to study the relationship between anxiety and/or depression and selected COPD-related features in farmers and in non-farmers. To achieve this aim, we assessed anxiety and depression by the self-administered Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in four groups of subjects: dairy farmers with and without COPD, as well as non-farmers with and without COPD, all identified by screening.

## Subjects and methods

### Screening programs

Data for this study were collected as part of the BALISTIC project (COPD in dairy farmers: screening, characterization and constitution of a cohort; [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT02540408) which was conducted from 2011 to 2015 at the University Hospital of Besançon in collaboration with the French national social security system for agricultural workers (Mutualité Sociale Agricole [MSA]) and the federation of community health practices of Franche-Comté (Fédération des Maisons de Santé Comtoises). This study was set up primarily to assess the prevalence and some specific characteristics of COPD in dairy farmers (COPD secondary to organic dust exposure) in comparison with COPD in patients without any occupational exposure and with matched controls without COPD.<sup>21</sup>

COPD patients and matched controls were recruited through two parallel screening programs (screening phase of the BALISTIC study). Inclusion criteria in the screening programs were: men or women aged between 40 and 74 years, with no history of chronic respiratory disease including asthma and COPD or related conditions (chronic bronchitis, emphysema), and either being a dairy farmer (dairy farmer subgroups) or not being exposed to any occupational hazard associated with COPD (non-farmer subgroups). One of these two programs was conducted during free health checkups organized by the MSA for their affiliated members; COPD screening was proposed to all invited subjects who attended the health checkup and who fulfilled the inclusion criteria. In parallel, general practitioners of the Fédération des Maisons de Santé Comtoises conducted a second program whereby they invited all their patients who met the inclusion criteria to take part in the COPD screening program.

For screening, spirometry was performed as previously described.<sup>15</sup> Spirometry outcomes included forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC). A bronchodilation test was performed when the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was <0.70.<sup>22</sup> Predicted values were based on the European Coal and Steel Community equations.<sup>23</sup>

### Study groups

A diagnosis of COPD was retained when the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio post-bronchodilator was <0.70. COPD patients were rated as either grade 1 (FEV<sub>1</sub> >80% of the predicted value) or grade 2 or more (FEV<sub>1</sub> ≤80% of the predicted value). Spirometry was considered normal when the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was >0.70 and FEV<sub>1</sub> was >80% of the predicted value before bronchodilator administration.

During the study period, all subjects with COPD detected during the screening phase of the BALISTIC study were invited to participate in the characterization phase of the study. Those who agreed to participate in the characterization phase were included in two subgroups, namely, dairy farmers with COPD (DF-COPD) and non-farmers with COPD (NF-COPD). An equivalent number of subjects with normal spirometry (as defined above) who had participated in the screening phase of the study were frequency matched with the COPD subjects in terms of age, body mass index (BMI), tobacco smoking (in pack-years) and gender. These subjects with normal spirometry made up two additional subgroups, namely, dairy farmers without COPD (DF-controls) and non-dairy farmers without COPD (NF-controls).

Subjects from these four subgroups underwent a characterization visit at the University Hospital of Besançon, during

which examinations were performed and questionnaires were administered, as described in detail elsewhere.<sup>21</sup> The distribution of the study population is detailed in Figure 1.

Ethical approval was received from the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Est; authorization 11/617). All participants were informed of the study procedures, and written consent was obtained from all included subjects.

## Questionnaires

During the characterization visit, several standardized questionnaires were administered to the four participating subgroups.

A medical questionnaire (completed by the physician) collected data on anthropometric and demographic characteristics, symptoms and smoking history. Each patient was asked about their history of exacerbation, sputum and allergies. Dyspnea was assessed using two scales, namely, the Baseline Dyspnea Index (BDI) and the modified Medical Research Council scale (mMRC). A 6-minute walk test was performed to calculate the BMI, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE) index. This score

combines BMI, FEV<sub>1</sub>, mMRC and 6-minute walk test.<sup>24</sup> Smoking status was recorded and the number of pack-years was calculated. Subjects who smoked on average less than one cigarette (or cigar or pipe) a day for a year were categorized as never-smokers. If the amount smoked was higher than this value, patients were considered as current smokers. Subjects who had stopped smoking for at least 1 month were considered as former smokers.

Patients completed the self-administered HADS to assess anxiety and depression. The HADS is composed of 14 questions, 7 for the anxiety subscale and 7 for the depression subscale. Each question has four responses rated on a scale of 0–3, with a maximum score of 21 for each subscale (indicating a high level of distress). For each subscale, a score of 0–7 corresponds to an absence of symptoms of anxiety and/or depression, a score between 8 and 11 corresponds to borderline symptoms of anxiety and/or depression and a score >11 corresponds to the certain presence of symptoms of anxiety and/or depression.<sup>17,25,26</sup>

Quality of life was assessed by the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The SGRQ is a questionnaire of 50 items designed to measure the quality of life in patients

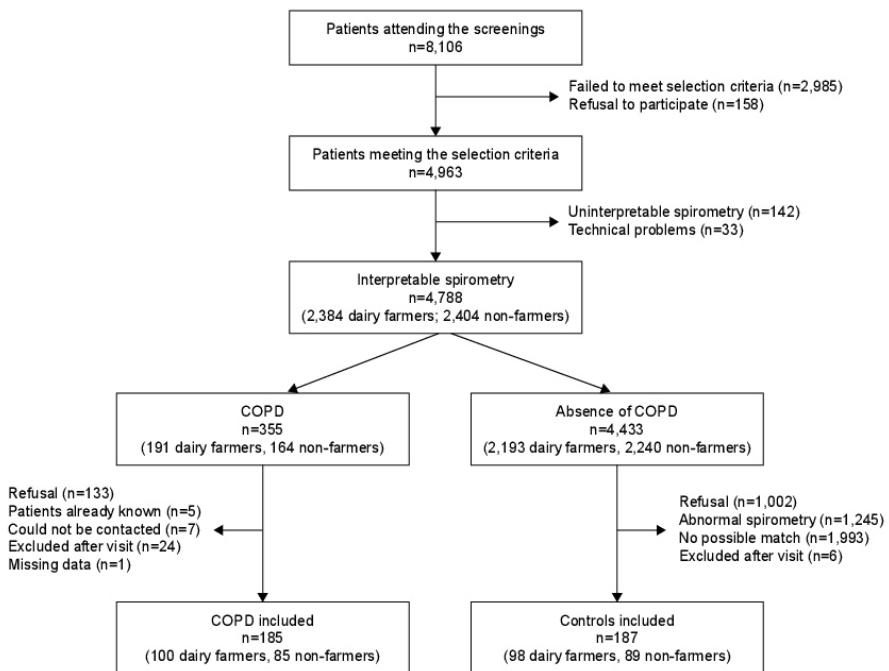


Figure 1 Flowchart of the population.

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

with obstructive lung disease. A high score indicates a significant impairment of quality of life.<sup>27</sup> It is assumed that a difference of 4 points in the SGRQ is clinically relevant to differentiate groups of subjects.<sup>28</sup>

## Statistical analysis

Data are presented as number (percent) and mean  $\pm$  standard deviation for qualitative and quantitative variables, respectively.

Anxiety and depression variables were dichotomized with a cutoff at 8 for absence of anxiety or depression symptoms vs possible/certain presence of anxiety or depression symptoms.<sup>17,25,26</sup> Hereinafter, these two conditions are designated as absence and presence of anxiety and depression, for simplification.

Characteristics of COPD and control subjects, stratified by professional status (dairy farmers vs non-farmers), were compared using Student's *t*-test and chi-square test for quantitative and qualitative variables, respectively. Characteristics of DF-COPD and NF-COPD subjects were compared using the same methodology.

The prevalence of anxiety and depression was compared in the four groups using the chi-square test. Logistic regressions adjusted for post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> (% predicted value) were performed to compare the prevalence of anxiety between dairy farmers and non-farmers. The same

methodology was used to compare the prevalence of depression between dairy farmers and non-farmers.

To identify factors associated with anxiety among dairy farmers and non-farmers, bivariate logistic regressions for all candidate factors were performed. Odds ratios (ORs) were presented using forest plots. The same methodology was used to identify factors associated with depression.

A *p*-value  $<0.05$  was considered statistically significant. Analyses were performed using SAS software (version 9.3; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Population characteristics

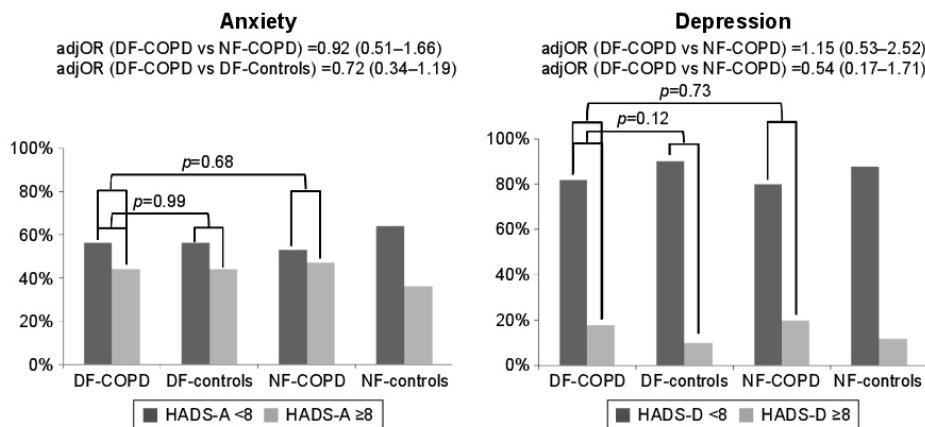
Among the 8,106 subjects who underwent screening, 4,963 met the inclusion criteria for the study (61.2%). In total, 355 patients with COPD (191 dairy farmers and 164 non-farmers) were identified (7.4% of all subjects with interpretable spirometry) and 4,433 had normal spirometry. A total of 210 COPD patients and 193 non-COPD matched controls agreed to participate in the characterization phase of the study. Thirty patients were excluded, mainly owing to a history of asthma or occupational exposure other than dairy farming (Figure 1). In addition, one DF-COPD patient was not included in this analysis because of missing HADS data. Finally, the DF-COPD, DF-controls, NF-COPD and NF-controls groups comprised 100, 98, 85 and 89 patients, respectively (Figure 1 and Table 1).

**Table 1** Population characteristics

Characteristics	DF-COPD (n=100)		DF-controls (n=98)			NF-COPD (n=85)		NF-controls (n=89)			
	Mean $\pm$ SD	%	Mean $\pm$ SD	%	<i>p</i> -value <sup>a</sup>	Mean $\pm$ SD	%	Mean $\pm$ SD	%	<i>p</i> -value <sup>b</sup>	<i>p</i> -value <sup>c</sup>
Age (years)	60.3 $\pm$ 9.1	–	59.3 $\pm$ 8.9	–	0.448	61.4 $\pm$ 7.6	–	60.2 $\pm$ 6.5	–	0.240	0.342
Men	–	86	–	88	0.715	–	78	–	73	0.481	0.139
Smoking status					0.289					0.313	<0.001
Non-smoker	–	47	–	55		–	8	–	14		
Former smoker	–	33	–	33		–	42	–	47		
Active smoker	–	20	–	12		–	50	–	39		
Number of pack-years	12.7 $\pm$ 16.8		8.1 $\pm$ 12.1		0.028	31.4 $\pm$ 23.1		24.4 $\pm$ 17.8		0.026	<0.001
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	90 $\pm$ 16		112 $\pm$ 12		<0.001	84 $\pm$ 17		115 $\pm$ 13		<0.001	0.020
GOLD stage											0.029
I	–	75	–	–		–	60	–	–		
$\geq 2$	–	25	–	–		–	40	–	–		
mMRC	0.40 $\pm$ 0.55		0.15 $\pm$ 0.36		<0.001	0.61 $\pm$ 0.77		0.25 $\pm$ 0.57		<0.001	0.041
BDI	10.9 $\pm$ 1.4		11.5 $\pm$ 1.0		<0.001	10.1 $\pm$ 2.1		11.3 $\pm$ 1.4		<0.001	0.006
Symptoms <sup>d</sup>	–	74	–	42	<0.001	–	79	–	42	<0.001	0.420
SGRQ	14.8 $\pm$ 12.6		7.5 $\pm$ 7.3		<0.001	19.2 $\pm$ 14.8		9.4 $\pm$ 9.1		<0.001	0.028
BODE	0.20 $\pm$ 0.55		0.04 $\pm$ 0.21		0.012	0.42 $\pm$ 0.81		0.11 $\pm$ 0.41		0.002	0.034

**Notes:** <sup>a</sup>Comparison between DF-COPD and DF-controls. <sup>b</sup>Comparison between NF-COPD and NF-controls. <sup>c</sup>Comparison between DF-COPD and NF-COPD. <sup>d</sup>Symptoms: presence of at least one symptom among dyspnea, chronic cough and chronic sputum. Dairy farmers with COPD (DF-COPD), dairy farmers without COPD (DF-controls), non-farmers with COPD (NF-COPD), and non-farmers without COPD (NF-controls).

**Abbreviations:** BDI, Baseline Dyspnea Index; BODE, Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DF, dairy farmer; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council scale; NF, non-farmer; SD, standard deviation; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.



**Figure 2** Prevalence of anxiety and depression among dairy farmers with COPD (DF-COPD), dairy farmers without COPD (DF-controls), non-farmers with COPD (NF-COPD) and non-farmers without COPD (NF-controls). ORs are adjusted (adjOR) on  $FEV_1$  post-bronchodilator.

**Abbreviations:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease;  $FEV_1$ , forced expiratory volume in 1 second; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale – anxiety subscale; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – depression subscale; OR, odds ratio.

The DF-COPD and NF-COPD subgroups were composed mainly of mild COPD with preserved  $FEV_1$  (Table 1). The number of current smokers and former smokers was lower among farmers than among non-farmers (Table 1). The proportion of men was higher among farmers than among non-farmers. Dyspnea was more frequent and quality of life scores were lower among COPD patients than among control subjects without COPD (Table 1).

### Prevalence of anxiety and depression

The crude prevalence of anxiety (HADS-anxiety subscale score  $\geq 8$ , indicating possible/probable symptoms of anxiety) was similar in the four subgroups. Neither COPD nor dairy farming was associated with an increased frequency of anxiety (Figure 2).

Similarly, the prevalence of depression (HADS-depression subscale score  $\geq 8$ , indicating possible/probable depression) was similar in the four subgroups (Figure 2).

### Factors associated with anxiety and depression

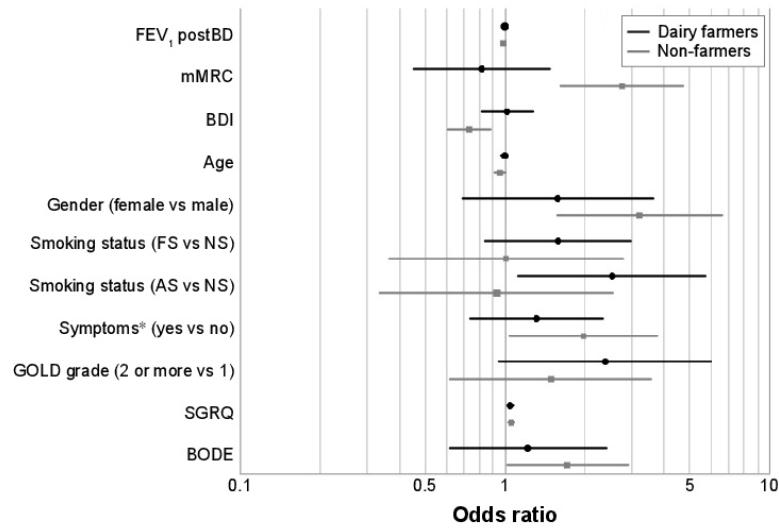
Among farmers, anxiety was associated with current smoking (OR: 2.53 [1.12–5.70],  $p=0.03$ ) and with poorer quality of life as measured by the SGRQ score (OR: 1.05 [1.02–1.08],  $p=0.003$ ), which is shown in Figure 3. Among non-farmers, anxiety was associated with lower  $FEV_1$  (OR: 0.98 [0.97–0.99],  $p=0.03$ ), more severe dyspnea (higher mMRC score [OR: 2.76 {1.62–4.69}]) and lower BDI [OR: 0.73 {0.61–0.89}],  $p<0.001$  for both), female gender (OR: 3.23

[1.58–6.60],  $p=0.001$ ), younger age (OR: 0.95 [0.91–0.99],  $p=0.03$ ), presence of COPD-related symptoms (OR: 1.98 [1.05–3.74],  $p=0.04$ ), lower quality of life as evaluated by the SGRQ (OR: 1.06 [1.03–1.08],  $p<0.001$ ) and higher BODE score (OR: 1.72 [1.02–2.91],  $p=0.04$ ).

Depression among dairy farmers was associated with lower  $FEV_1$  (OR: 0.96 [0.94–0.98],  $p<0.001$ ), more severe COPD grades, that is, grade 2 or more (OR: 4.13 [1.41–12.07],  $p=0.003$ ), more severe dyspnea on the mMRC scale (OR: 2.23 [1.07–4.65],  $p=0.03$ ), lower quality of life as measured by the SGRQ score (OR: 1.08 [1.04–1.12],  $p<0.001$ ) and current smoking (OR: 3.37 [1.29–8.81],  $p<0.01$ ), as shown in Figure 4. Among non-farmers, depression was associated with lower  $FEV_1$  (OR: 0.98 [0.96–0.99],  $p=0.02$ ), grade 2 or more COPD (OR: 3.59 [1.18–10.93],  $p=0.02$ ), more severe dyspnea using either the mMRC scale (OR: 2.94 [1.69–5.12],  $p<0.001$ ) or the BDI score (OR: 0.68 [0.56–0.84],  $p=0.006$ ), presence of symptoms (OR: 3.63 [1.31–10.09],  $p=0.009$ ), female gender (OR: 3.35 [1.44–7.80],  $p=0.004$ ), poorer quality of life (OR: 1.06 [1.03–1.09],  $p=0.001$ ) and a higher BODE score (OR: 2.00 [1.19–3.39],  $p=0.01$ ).

### Discussion

This study performed in dairy farmers and in subjects with no occupational exposure in the French Franche-Comté region shows that 1) the prevalence of anxiety and depression as assessed by the HADS was similar in dairy farmers and non-farmers, whether with or without COPD; 2) some COPD-associated features, such as COPD severity,



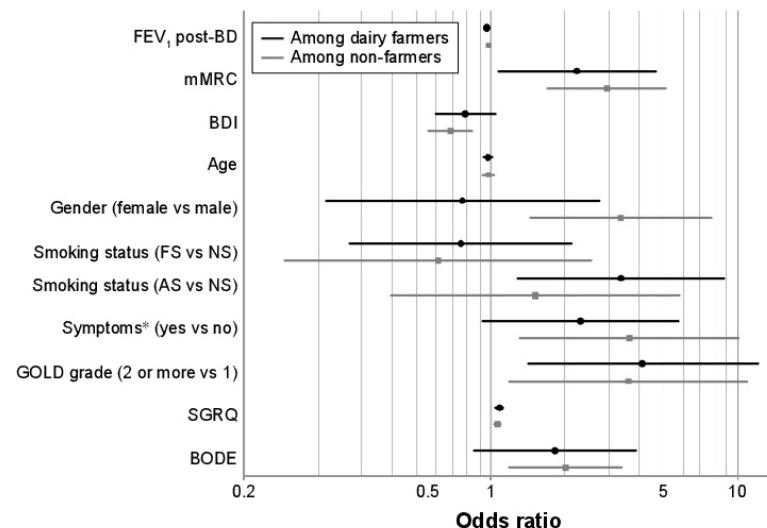
**Figure 3** Factors associated with anxiety among dairy farmers and non-farmers.

Note: \*Symptoms: presence of at least one symptom among dyspnea, chronic cough and chronic sputum.

Abbreviations: AS, active smoker; BDI, Baseline Dyspnea Index; BODE, Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index; FEV<sub>1</sub>, post-BD, forced expiratory volume in 1 second post-bronchodilator; FS, former smoker; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council scale; NS, non-smoker; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

dyspnea and quality of life, were associated with depression in dairy farmers as well as in subjects with no occupational exposure; and 3) there was no relationship between anxiety and COPD-associated features among dairy farmers.

Several studies have shown that the farming population is at higher risk of anxiety, depression and even suicide than the general population. In a study conducted in the USA, male farmers, fishermen and foresters had the highest age-adjusted



**Figure 4** Factors associated with depression among dairy farmers and non-farmers.

Note: \*Symptoms: presence of at least one symptom among dyspnea, chronic cough and chronic sputum.

Abbreviations: AS, active smoker; BDI, Baseline Dyspnea Index; BODE, Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index; FEV<sub>1</sub>, post-BD, forced expiratory volume in 1 second post-bronchodilator; FS, former smoker; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council scale; NS, non-smoker; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

suicide rates (476 per 100,000), well above those of non-farmers (113 per 100,000,  $p<0.05$ ).<sup>29</sup> In another study using the HADS, male farmers (n=1,100) had a higher prevalence of depression than non-farming male workers (n=10,026), with an age-adjusted OR of 1.49 (95% CI: 1.22–1.83).<sup>17</sup> Nevertheless, in this latter study, the prevalence of anxiety was similar in farmers and non-farmers.<sup>17</sup> Although our study was not designed to compare anxiety and/or depression between healthy farmers and healthy non-farmers, we did not observe any difference between these two groups. A point of note is that similar prevalences of anxiety and depression were found in our study in dairy farmers with COPD and in non-farmers with COPD ( $p=0.68$  and  $p=0.73$  for anxiety and depression, respectively). This may be due to the particular situation of dairy farmers in the Franche-Comté region. They sell their milk to the cheese manufacturing sector, in particular, for the production of the highly reputed Comté cheese, which is safeguarded by a protected designation of origin, guaranteeing a higher selling price for the milk. It may also be related to the design of our study, in which 1) only subjects who agreed to undergo a health checkup were included in the COPD screening program and 2) only half of the subjects who had COPD detected by screening agreed to attend the hospital visit for characterization. It has previously been reported that among all subjects who are invited for the health checkups organized by the French agricultural health insurance system (MSA), those who attend these checkups and those who do not have different health characteristics.<sup>30</sup> It is, therefore, possible that our population was not representative of the whole population of dairy farmers.

Some data have previously highlighted the association between COPD and anxiety and/or depression. More than 15 years ago, a study reported that among 79 patients with grade 2 or more COPD, 50% had anxiety and 28% had depression as assessed by a HADS score  $\geq 8$ .<sup>25</sup> More recently, a study of 302 COPD patients (106 in grade 1 and 196 in grade 2 or more) showed that 53% had anxiety and 45% had depression, also assessed by a HADS score  $\geq 8$ .<sup>26</sup> In this study, anxiety and depression were not limited to the most severe forms of COPD, since 34% of patients with anxiety and 28% of patients with depression had grade 1 COPD.<sup>26</sup> Nevertheless, large differences in the prevalence of anxiety and depression in COPD have been observed from one study to another, ranging from 10% to 55% for anxiety and from 15% to 36% for depression.<sup>7,8</sup> In our study, we failed to find any difference in anxiety and/or depression prevalence between COPD patients detected by screening – the majority being Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 – and selected controls matched for

age, gender and tobacco habits. Again, this finding might be due to a selection bias secondary to the study design. The discrepancy with the literature could also be due to the choice of the threshold value of 8 for the HADS. In our population, most subjects with a score  $>8$  had a score  $<11$ , placing them in the borderline category, and only a minority had a score  $>11$  (probable anxiety and/or depression). Nevertheless, a robust literature review revealed an optimal balance between sensitivity and specificity for a threshold of 8, for both anxiety and depression.<sup>31</sup>

In our population, anxiety and depression were associated with higher SGRQ scores, reflecting poorer quality of life. The mean difference in SGRQ between patients with vs without anxiety was 5–8 points, and the average difference between depressed and non-depressed patients was more than 10 points. These differences are well above the 4-point threshold defining the minimum clinically important difference. For a similar level of anxiety and depression, the impact on the quality of life measured by the SGRQ tended to be greater among non-farmers than among farmers, despite similar mean FEV<sub>1</sub> values in both groups. In addition, anxiety and depression were associated with more severe dyspnea scores among non-farmers only. These results are consistent with studies conducted in the general population, which observed a link between intensity of depression and severity of dyspnea.<sup>32,33</sup> A point of note is that this association suggests that there is an overlap between symptoms of anxiety and depression on the one hand, and symptoms of COPD on the other hand; this overlap may explain at least in part the association observed in the study. Nevertheless, this result also suggests that among farmers, anxiety and depression are associated with factors other than dyspnea, which may not have been explored in our study.

It seems difficult to characterize anxiety and depression by a single score. It might have been appropriate to use other scores in addition to the HADS, such as the Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and State–Trait Anxiety Inventory.<sup>34,35</sup> A diagnostic questionnaire, such as the Mini-International Neuropsychiatric Interview or the Composite International Diagnostic Interview questionnaire, could have been administered to our positive cases to confirm the presence of anxiety and/or depression.<sup>36,37</sup> Finally, a clinical evaluation of anxiety and depression could also have been performed because it can lead to results differing from those of the HADS. For example, in our population, being a woman was associated with the level of anxiety and depression only among non-farmers. In general, the prevalence, incidence and morbidity of depression are higher among women than among men, as early as in their

teenage years.<sup>38</sup> Nevertheless, several studies have reported that the depression component of the HADS score was higher in men than in women.<sup>39</sup> This finding raises questions about the gender-specific validity of the HADS questionnaire. However, it also reinforces the results observed in our population of non-farmers regarding the link between anxiety and/or depression and female gender.

In conclusion, we have shown that dairy farmers with COPD have prevalences of anxiety and depression that are similar to those of dairy farmers without COPD. In accordance with previous reports, we also found that depression was associated with some COPD-related features, such as COPD severity, dyspnea and quality of life, and that this association was similar in dairy farmers and in subjects with no occupational exposure. In contrast, no association between anxiety and COPD-related features was found in our population of dairy farmers. In view of the particular situation of dairy farmers from Franche-Comté in terms of milk selling price, the observation that dairy farming is not associated with increased risk of anxiety and/or depression needs additional studies with other populations.

## Acknowledgments

The authors thank Stéphane Jouneau (Service de Pneumologie, CHU de Rennes, Rennes, France), Henri Simon (Mutualité Sociale Agricole, Besançon, France) and Martial Botebol (FeMaSaC, Besançon, France) for their intellectual contribution.

This study was supported by Novartis Pharma, Mutualité Sociale Agricole, Fédération des Maisons de Santé Comtoises, Don du Souffle and Association Santé Éducation et Prévention sur les Territoires Franche-Comté Bourgogne.

## Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347–365.
- Monteagudo M, Rodriguez-Blanco T, Llagostera M, et al. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care. *Respir Med.* 2013;107(10):1589–1597.
- Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respir Med.* 2011;105(1):57–66.
- Pasquale MK, Sun SX, Song F, Hartnett HJ, Stemkowski SA. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:757–764.
- Laforet L, Roche N, Devouassoux G, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: a population-based cohort study. *Respir Med.* 2016;117:33–39.
- van den Bemt L, Schermer T, Bor H, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest.* 2009;135(1):108–114.
- Matte DL, Pizzichini MM, Hoopers AT, et al. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med.* 2016;117:154–161.
- Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care.* 2013;58(5):858–866.
- Maurer J, Rebba Pragada V, Borsig S, et al; ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest.* 2008;134(4 Suppl):43S–56S.
- Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest.* 2010;137(2):341–347.
- Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(3):766–777.
- Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and vapors, gases, dusts, or fumes (VGDF): a meta-analysis. *COPD.* 2015;12(4):374–380.
- Alif SM, Dharmage SC, Bowatte G, et al. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(8):861–872.
- Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med.* 2016;73(2):127–133.
- Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):95–103.
- Gregoire A. The mental health of farmers. *Occup Med (Lond).* 2002;52(8):471–476.
- Torske MO, Hilt B, Glasscock D, Lundqvist P, Krokstad S. Anxiety and depression symptoms among farmers: The HUNT Study, Norway. *J Agromedicine.* 2016;21(1):24–33.
- Hounsome B, Edwards RT, Hounsome N, Edwards-Jones G. Psychological morbidity of farmers and non-farming population: results from a UK survey. *Community Ment Health J.* 2012;48(4):503–510.
- Fraser CE, Smith KB, Judd F, Humphreys JS, Fragar LJ, Henderson A. Farming and mental health problems and mental illness. *Int J Soc Psychiatry.* 2005;51(4):340–349.
- Lunner Kolstrup C, Kallionniemi M, Lundqvist P, Kymalainen HR, Stallones L, Brumby S. International perspectives on psychosocial working conditions, mental health, and stress of dairy farm operators. *J Agromedicine.* 2013;18(3):244–255.
- Degano B, Bouhaddi M, Laplante JJ, et al. BPCO des producteurs laitiers: dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte. Étude BALISTIC [COPD in dairy farmers: Screening, characterization and constitution of a cohort. The BALISTIC study]. *Rev Mal Respir.* 2012;29(9):1149–1156. French.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5–40.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005–1012.

25. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J*. 2001;114(1141):447–449.
26. Jäcome C, Figueiredo D, Gabriel R, Cruz J, Marques A. Predicting anxiety and depression among family carers of people with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(7):1191–1199.
27. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, Williams M, Travers J, Beasley R. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1025–1030.
28. Jones PW. St George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75–79.
29. Stallones L, Doenges T, Dik BJ, Valley MA. Occupation and suicide: Colorado, 2004–2006. *Am J Ind Med*. 2013;56(11):1290–1295.
30. Pele A, Danguy V, Gosselin S, Vallée C. Les invités aux instants santé en 2011: profil de consommation de soins des participants et des non participants [Health check up invited people in 2011: healthcare profile of participants and non participants]. 2013. Available from: <http://www.msa.fr/fr/documents/98830/9488297/Les+invit%C3%A9s+aux+Instants+Sant%C3%A9+en+2011.pdf>. Accessed November 28, 2017.
31. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
32. Neuman A, Gunnbjörnsdóttir M, Tunsater A, et al. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: a prospective population study. *Respir Med*. 2006;100(10):1843–1849.
33. Sharma P, Morris NR, Adams L. Effect of experimental modulation of mood on perception of exertional dyspnea in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;120(2):114–120.
34. Doyle T, Palmer S, Johnson J, et al. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med*. 2013;45(2):189–202.
35. Phan T, Carter O, Adams C, et al. Discriminant validity of the hospital anxiety and depression scale, beck depression inventory (II) and beck anxiety inventory to confirmed clinical diagnosis of depression and anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(3):220–228.
36. Sheehan DV, Leclerc Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22–33; quiz 34–57.
37. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):93–121.
38. Faravelli C, Alessandra Scarpato M, Castellini G, Lo Sauro C. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res*. 2013;210(3):1301–1303.
39. Nortvedt MW, Riise T, Sanne B. Are men more depressed than women in Norway? validity of the hospital anxiety and depression scale. *J Psychosom Res*. 2006;60(2):195–198.

International Journal of COPD

**Publish your work in this journal**

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

## IV. DISCUSSION

---

### 1. Mise en perspective des principaux résultats

Même si le tabagisme reste le facteur de risque principal de la BPCO, nous avons confirmé ici que l'exposition au milieu agricole reste un facteur de risque majeur pour le développement de cette pathologie.

Le premier article présenté dans cette thèse rapportait les prévalences de BPCO (définie par un TVO persistant) dans plusieurs professions agricoles. Ces prévalences étaient estimées avec des critères diagnostiques robustes (critères GOLD et LLN après inhalation de bronchodilatateurs). Un groupe « témoin » de sujets non exposés professionnellement mais vivant dans les mêmes régions que les agriculteurs était également analysé. L'inclusion d'un groupe témoin dans cette étude avait pour principal objectif de permettre de s'affranchir de certains facteurs de confusion non mesurés dans l'étude telles que les conditions climatiques et la pollution extérieure. Ainsi, même si les prévalences pouvaient être sur- ou sous-estimées (selon les conditions climatiques et la pollution auxquelles étaient exposés les agriculteurs), les odds-ratios, qui « comparent » la prévalence des agriculteurs à celle des témoins, étaient représentatifs de la réalité. Toutefois, certains facteurs tels que le mode de vie ou le niveau socio-économique n'étaient pas mesurés et pouvaient apporter un biais de confusion. Les résultats de cette étude retrouvaient une prévalence de BPCO (définie par le critère GOLD) significativement plus élevée, par rapport aux témoins non exposés, chez les éleveurs bovins, les éleveurs de porcs, les éleveurs de volailles, les éleveurs d'au moins deux types d'animaux et chez les « autres » agriculteurs (groupe d'agriculteurs ayant des expositions à l'une des professions précédentes de moins de 10 ans ou dont la profession était pratiquée par trop peu de sujets de cette étude pour être analysée séparément). Lorsque le critère LIN était utilisé, seuls les éleveurs de porcs, les éleveurs de volailles et les « autres » agriculteurs présentaient un sur-risque de BPCO. En revanche, les cultivateurs exclusifs avaient une prévalence similaire à celle des témoins quel que soit le critère diagnostique utilisé.

Ce dernier résultat est particulièrement intéressant puisque la littérature actuelle concernant les cultivateurs était assez conflictuelle avec certaines études qui démontraient un effet délétère de cette profession sur la fonction respiratoire, notamment par leur exposition

régulière aux pesticides (180,190), et d'autres qui, au contraire, retrouvaient également une prévalence similaire aux témoins non exposés, voire même les considéraient comme des non-exposés (115,191). Même si l'utilisation ou non de pesticides n'a pas été prise en compte ici, pouvant entraîner un biais de confusion, notre étude est la première à démontrer, à partir d'un échantillon de plusieurs centaines de sujets (n=411) et de critères diagnostiques robustes que les cultivateurs exclusifs ne présentaient pas de sur-risque de TVO par rapport à des témoins sans exposition professionnelle. La toux chronique et les expectorations chroniques étaient, quant à elles, plus fréquentes chez les cultivateurs que chez les témoins contrairement à la dyspnée dont la prévalence était similaire dans les deux groupes.

Cette étude a également permis de mettre en évidence une particularité chez les éleveurs bovins : après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme, les éleveurs bovins de Franche-Comté avaient une prévalence environ deux fois et demie plus élevée que celle des éleveurs bovins de Bretagne, quel que soit le critère diagnostique utilisé. En revanche, les témoins francs-comtois avaient la même prévalence que les témoins bretons. Ceci indique donc que cette différence de prévalence n'est vraisemblablement pas le fruit de facteurs environnementaux telles que la pollution atmosphérique mais bien d'une différence propre à l'exposition professionnelle elle-même. Une des hypothèses possibles pour expliquer cette différence réside dans le type d'élevage exercé dans ces deux régions : alors que la majorité des éleveurs bovins en Bretagne font de l'élevage pour la viande, les francs-comtois sont principalement des producteurs laitiers (notamment grâce à la fabrication du Comté qui est protégée par une appellation d'origine protégée (AOP) et qui leur garantit de vendre leur lait au meilleur tarif).

Une autre hypothèse pour expliquer cette différence repose sur la « modernité » des fermes. En effet, la « modernité » des fermes chez les éleveurs bovins est associée à une plus faible prévalence de BPCO. Dans un article publié récemment par notre groupe, 590 producteurs laitiers francs-comtois ont été examinés deux fois, à 13 ans d'intervalle (133). Parmi eux, les 69 agriculteurs qui ont été diagnostiqués BPCO selon le critère GOLD lors du bilan final avaient une ferme plus petite (autant en nombre d'hectares qu'en nombre de bétails élevés) et disposaient moins souvent d'une stabulation libre, d'un couloir central et d'une séparation entre le bâtiment d'habitation et la ferme que les agriculteurs n'ayant pas développés de BPCO. A l'exception du couloir central, les résultats étaient les mêmes lorsque le critère LLN était utilisé. La différence de prévalence de BPCO entre les éleveurs bovins francs-comtois et

bretons pourrait donc provenir du fait que les francs-comtois travaillent plutôt dans des fermes familiales traditionnelles tandis que les éleveurs bretons disposent de fermes plus modernes où les conditions de travail sont plus saines, en particulier pour leur santé respiratoire.

Pour confronter les prévalences de BPCO estimées dans notre population à celle des données de la littérature, nous avons choisi de réaliser une revue systématique suivie d'une méta-analyse afin de synthétiser les différentes prévalences de TVO et de bronchite chronique chez les agriculteurs. Seules les études incluant un groupe de témoins sans exposition professionnelle ont été prises en compte dans notre méta-analyse. Au total, et en cohérence avec les résultats retrouvés dans l'étude BM3R, les éleveurs bovins, les éleveurs de porcs et les éleveurs de volailles présentaient un sur-risque de TVO. Comme dans notre étude, les cultivateurs exclusifs avaient une prévalence de TVO similaire à celle des témoins (OR [IC95%] : 1,72 [0,92-3,23]). En revanche, lorsqu'on comparait la prévalence de bronchite chronique des cultivateurs à celle des témoins, celle-ci était significativement plus importante chez les cultivateurs (OR [IC95%] : 2,41 [1,29-4,47]). A noter que les études incluses pour l'analyse de la prévalence du TVO chez les cultivateurs présentaient une grande hétérogénéité ( $I^2=66\%$ ,  $p=0,03$  et  $I^2=65\%$ ,  $p=0,06$  pour la prévalence de TVO et de bronchite chronique, respectivement) : les résultats de la méta-analyse doivent donc être interprétés avec vigilance.

Dans le dernier article présenté dans la partie Résultats, et à partir d'une autre population, nous nous sommes intéressés de plus près aux producteurs laitiers de Franche-Comté et à deux comorbidités fréquemment associées à la BPCO : l'anxiété et la dépression. A partir des deux postulats affirmant que (1) la prévalence de BPCO est plus importante chez les agriculteurs que dans la population générale et (2) la prévalence d'anxiété et de dépression est plus importante chez les agriculteurs que dans la population générale, nous avons voulu vérifier les hypothèses suivantes : les prévalences d'anxiété et de dépression sont plus élevées (1) chez les producteurs laitiers porteurs de BPCO que chez les producteurs laitiers non BPCO et (2) producteurs laitiers porteurs de BPCO que chez les non agriculteurs porteurs d'une BPCO. Ces hypothèses n'ont pas été vérifiées dans notre population puisque les prévalences d'anxiété et de dépression étaient similaires chez les BA, les BN, les TA et les TN de l'étude BalistiC.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients BPCO de notre étude étaient majoritairement à des stades précoce de la maladie puisqu'ils ont tous été dépistés et diagnostiqués dans le cadre de l'étude. La BPCO est une maladie peu ou non symptomatique à ses stades précoce : l'anxiété et la dépression surviennent plutôt à des stades avancés de la BPCO, lorsque celle-ci implique des symptômes respiratoires majeurs (pouvant être accompagnés d'une insuffisance respiratoire) et une altération de la qualité de vie. D'autre part, les producteurs laitiers de Franche-Comté ont un statut privilégié par rapport aux autres agriculteurs. En effet, l'existence de l'AOP pour la fabrication du Comté permet aux producteurs francs-comtois de travailler en coopératives où les producteurs laitiers, les fromagers et les affineurs travaillent ensemble et mutualisent leur investissement. Cette organisation prévient une partie des risques psycho-sociaux habituellement rencontrés dans le milieu agricole en limitant l'isolement et en leur permettant d'être plus indépendants de la grande distribution.

Finalement, le principal résultat démontré dans cette étude était que seuls le tabagisme actif et une qualité de vie altérée (évaluée par le score du questionnaire St Georges) étaient associés à l'anxiété chez les producteurs laitiers alors que la dépression était associée à tous les paramètres exprimant la sévérité de la BPCO (stade de BPCO élevé, VEMS faible, dyspnée plus élevée, qualité de vie altérée et tabagisme actif). L'interprétation de ces résultats démontre l'importance du dépistage et de la prise en charge précoce de la BPCO afin de limiter la survenue des comorbidités.

## **2. Prévention de la BPCO en milieu agricole**

Les sociétés ATS et ERS considèrent la BPCO comme une maladie « évitable et traitable » (14). Il est donc primordial d'identifier et de supprimer de l'environnement des sujets (prévention primaire) et des patients (prévention secondaire) les aérocontaminants responsables du développement de cette maladie (192). Ceci permettrait non seulement de réduire la prévalence et l'incidence de la maladie, mais également de préserver la qualité de vie, de limiter le déclin de la fonction respiratoire, d'éviter l'apparition de symptômes respiratoires et le développement de comorbidités des patients BPCO.

Dans un premier temps, il est crucial de mettre en place des campagnes de prévention primaire et secondaire contre le tabagisme. Après avoir diminué pendant vingt ans, la prévalence du tabagisme actif est à nouveau en hausse depuis quelques années (193). Même si

les agriculteurs ont toujours été moins fumeurs que les non agriculteurs (151,194), aucune étude récente n'avait estimé la prévalence du tabagisme par secteur agricole en la comparant à des non-agriculteurs. L'étude que nous avons menée pour répondre à cette problématique a permis de conclure que les anciennes générations d'agriculteurs (65-74 ans) demeuraient moins fumeuses que les non agriculteurs du même âge, quel que soit le secteur d'activité. En revanche, chez les plus jeunes (40-64 ans), seuls les éleveurs bovins étaient moins souvent fumeurs actifs que les non agriculteurs alors que la prévalence du tabagisme actif chez les cultivateurs exclusifs et les éleveurs en milieu confiné était aussi élevée que celle des non-agriculteurs. Ces résultats sont d'autant plus inquiétants qu'on sait que l'association du tabagisme à l'exposition professionnelle en milieu agricole a un effet additif, voire synergique, sur le déclin de la fonction respiratoire (133,195). Il est donc important d'avertir les agriculteurs que le tabagisme peut non seulement multiplier leur risque de développer une maladie pulmonaire, mais également d'exacerber celle-ci lorsqu'ils sont déjà malades, tandis que l'arrêt du tabagisme chez les fumeurs permettrait de ralentir considérablement le déclin du VEMS (Figure 7) (196,197). Il a toujours été estimé que 15% seulement des fumeurs développeraient une BPCO, mais de nouvelles études suggèrent que ce taux pourrait atteindre 50% chez les fumeurs les plus âgés (198,199). De plus, on estime que, chez les patients BPCO, 73% des décès sont dus au tabac dans les pays à haut revenus (40% dans les pays à revenus faibles à modérés) (85).

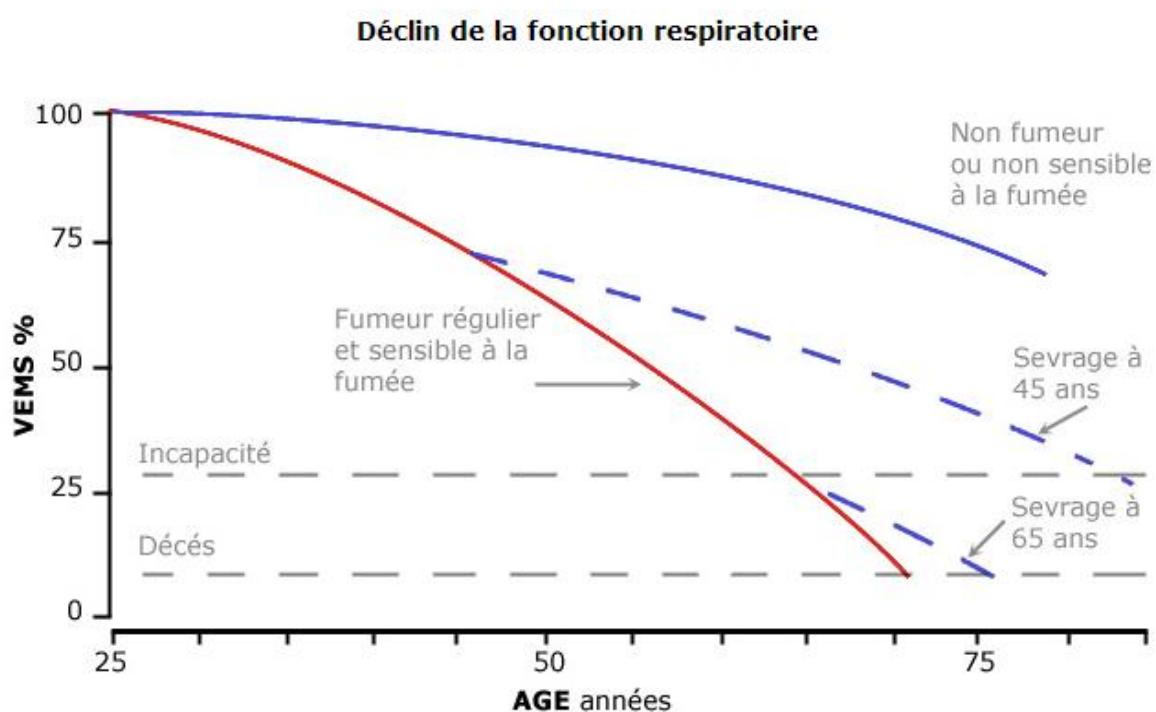


Figure 7 – *Déclin du VEMS en fonction du tabagisme (d'après Fletcher al, 1977 (196))*

Par ailleurs, les agriculteurs exerçant une des professions identifiées comme les plus à risque (producteurs laitiers, éleveurs de porcs et éleveurs de volailles en particulier) devraient non seulement être avertis des risques provoqués par leur profession mais également des solutions qui existent pour limiter ces risques. Bien qu'il soit impossible d'éliminer tous les aérocontaminants présents sur leur lieu de travail, certaines mesures leur permettraient de réduire considérablement l'exposition à des particules nocives et réduirait ainsi le risque de développer ou d'exacerber une BPCO. Parmi les mesures possibles on retrouve le port d'un masque lors des tâches professionnelles les plus risquées, la « modernisation » de la ferme (133), la pratique d'une activité sportive régulière et le fait d'éviter de sortir les jours de pollution importante.

### **3. Diagnostic précoce et approprié de la BPCO en milieu agricole**

Un point clé pour une prise en charge optimale dans la BPCO réside dans le diagnostic précoce qui, associé à une prise en charge adaptée, est indispensable pour diminuer le poids humain et financier de cette maladie. En effet, cette maladie est pas ou peu symptomatique dans ses premiers stades, et peut le rester si les mesures nécessaires sont appliquées (notamment par l'évitement des facteurs de risque tels que le tabac et/ou les expositions professionnelles). Actuellement, environ 80% des porteurs de BPCO ignorent leur maladie (200) et plus de la moitié des personnes ayant reçu un diagnostic de BPCO le sont à tort (201). Il est donc crucial de mettre en place une stratégie visant à poser, à juste titre, le diagnostic de BPCO à un maximum de malades, et ceci à un stade le plus précoce possible afin de limiter le déclin de la fonction respiratoire tant que cette dernière permet au patient de ne pas être limité dans ses tâches quotidiennes. Le sous-diagnostic de BPCO est associé au sexe masculin, à un âge plus jeune, au tabagisme actif et à l'absence de tabagisme, à un niveau d'étude faible, à l'absence d'antécédent de réalisation de spirométrie et à une obstruction légère (200). Les agriculteurs, qui sont majoritairement des hommes et ont souvent un niveau d'étude généralement plus faible que les non-agriculteurs, sont donc concernés par ce problème de sous-diagnostique.

Afin de remédier à ce problème, nous avons donc cherché une solution qui permettrait de maximiser le nombre de cas de BPCO décelés en milieu agricole tout en limitant le coût

inhérent à l'examen spirométrique. Pour cela, nous avons créé un questionnaire de screening, et son nomogramme associé. Ce questionnaire permet à partir de 7 items (antécédent de maladie respiratoire, indice de masse corporelle, dyspnée, sexe, statut tabagique, sexe et exposition professionnelle) de prendre une décision quant à la nécessité ou non de réaliser une spirométrie chez un individu particulier. On estime que ce questionnaire permettrait de diagnostiquer les trois quarts des BPCO en milieu agricole, tout en ne réalisant une spirométrie qu'à une personne de plus de 40 ans sur quatre. Il faut reconnaître que la performance de ce type d'outil dépend en partie de la population étudiée. Ici, l'échantillon analysé avait un effectif important (plus de 3000 sujets pour le développement et environ 2000 pour la validation interne du questionnaire) mais tous les sujets avaient une caractéristique commune : tous étaient issus du milieu agricole. C'est pourquoi ces résultats ne peuvent donc s'appliquer qu'à une population agricole. Jusqu'à aujourd'hui, plusieurs questionnaires de ce type avaient déjà été développés (202–208), et sont plus ou moins utilisés en pratique clinique. Cependant, aucun des questionnaires précédemment développés ne prend en compte l'exposition professionnelle, ni ne définit le TVO grâce aux nouvelles équations GLI-2012. Notre questionnaire, que les patients peuvent remplir facilement et rapidement eux-mêmes, est également aisément interprétable par le clinicien notamment par l'intermédiaire du nomogramme qui ne requiert aucun calcul. Au total, la mise en place de ce questionnaire dans le milieu agricole permettrait de diagnostiquer près de quatre fois plus de malades et ainsi, de mettre en place des mesures de prévention secondaire chez les patients dépistés.

#### 4. Limites et perspectives

Les études présentées ici présentent de grands points forts non seulement par leurs effectifs assez élevés mais également par la qualité de leur réalisation (suivi des recommandations ATS/ERS pour la réalisation des spirométries, faible nombre de données manquantes, inclusion d'un groupe de témoins sans exposition professionnelle,...). Toutefois, les études BM3R et BalistiC souffrent également de plusieurs limites.

Premièrement, ces études incluent toutes les deux des sujets issus des Instants Santé. Il s'agit de l'unique « source » de sujets pour l'étude BM3R, alors que l'étude BalistiC recrutait aussi des sujets via la FeMaSaC (uniquement des sujets sans exposition professionnelle). Ceci dit, tous les sujets agriculteurs des deux études présentées ici étaient issus des Instants Santé. En

France, tous les agriculteurs sont obligatoirement affiliés à la MSA, et tous les affiliés de 40 à 75 ans sont invités à participer à ces journées de bilan de santé une fois tous les 5 ans : la population source est donc exhaustive. Dans l'étude BM3R, parmi les 17 213 sujets correspondant aux critères d'inclusion et invités à participer aux Instants Santé, 63% ont refusé l'invitation. Aucune enquête n'a pu être réalisée pour caractériser ces derniers. Néanmoins, une enquête nationale réalisée par la MSA en 2011 a permis d'identifier deux groupes de sujets parmi ceux qui participaient le moins : il s'agissait d'une part des hommes non consommateurs de soins, et d'autre part des personnes contraintes par leur état de santé dégradé à consommer des soins (209). Ensuite, parmi les 6 404 participants aux Instants Santé, 18% ont refusé de participer à l'étude BM3R. Malheureusement, aucune donnée les concernant n'était là non plus disponible. Pour l'étude BalistiC, une enquête téléphonique a été réalisée sur un échantillon de sujets n'ayant pas participé aux Instants Santé et/ou ayant refusé de participer à l'étude BalistiC (résultats non publiés). Cette enquête a été réalisée uniquement chez les non-participants de la MSA. Au final, qu'il s'agisse des producteurs laitiers ou des témoins sans exposition professionnelle, les non-participants étaient plus souvent des hommes et étaient plus âgés. Le statut tabagique était le même dans les deux groupes (participants et non-participants). En revanche, le nombre de paquets-année était plus élevé chez les non-participants producteurs laitiers (vs producteurs laitiers participants). Ces résultats montrent que la population de non-participants est probablement plus susceptible de développer une BPCO, et donc les prévalences présentées dans nos études pourraient être légèrement sous-estimées.

Deuxièmement, les deux études sur lesquelles s'appuient les résultats présentés dans cette thèse sont des études transversales. De ce fait, les seules conclusions pouvant être établies concernent des relations d'associations et non des relations de causalité. En effet, pour pouvoir établir une relation causale, il est nécessaire de disposer de données longitudinales.

Enfin, aucune mesure d'exposition n'a été réalisée. En effet, pour les deux études BM3R et BalistiC, l'exposition était établie selon les déclarations du sujet : seuls les intitulés de la profession et du secteur d'activité étaient recueillis. La solution optimale pour différentier les différentes expositions aurait été d'effectuer une mesure quantitative de chacun des aérocontaminants sur le lieu de travail. Cette solution n'était pas envisageable pour l'étude BM3R au vue du nombre important de sujets inclus dans l'étude. En revanche, une mesure de l'exposition a été effectuée chez tous les sujets inclus dans l'étude BalistiC grâce à des

capteurs de poussières (lingettes électrostatiques) posés dans la chambre du sujet pendant une durée de deux mois puis renvoyés dans le service de micro-bactériologie pour analyse (résultats en cours d'analyse) (210). De plus, les sujets agriculteurs (actifs ou retraités) de l'étude BalistiC remplissaient un questionnaire professionnel assez détaillé sur leurs habitudes de travail et les caractéristiques de leur ferme (Annexe 7). Une seconde option envisageable pour déterminer des groupes d'exposés plus homogènes aurait été d'utiliser une matrice emploi-exposition qui, quand elle existe, permet d'assigner un niveau d'exposition à un individu sans avoir à faire appel à un comité d'experts tout en étant plus précise que l'intitulé de la profession seul (211,212). En effet, une telle matrice correspond à une nuisance particulière (par exemple pesticides, amiante,...) et permet d'attribuer à chaque couple emploi-secteur d'activité quatre indices : (1) la probabilité d'exposition, (2) l'intensité d'exposition, (3) la fréquence d'exposition et (4) le type d'exposition (direct ou indirect). Cependant, les données disponibles dans nos études ne permettaient pas d'appliquer une telle matrice pour nos sujets. De plus, au moment où les analyses ont été réalisées, plusieurs matrices emploi-exposition étaient applicables pour le risque de BPCO, mais aucune n'était spécifique aux métiers du milieu agricole. En conclusion, les groupes de professions formés dans l'étude BM3R peuvent parfois être hétérogènes.

Certains aspects de la méta-analyse présentée dans l'article 4 méritent d'être discutés. Les études incluses dans notre méta-analyse étaient uniquement des études transversales, le critère de jugement principal étant la prévalence, et non l'incidence, de la BPCO. Une méta-analyse récente analysait l'effet de l'exposition aux particules organiques sur le déclin de la fonction respiratoire : les 15 études incluses pour l'analyse du déclin du VEMS montraient que le groupe des exposés avaient un déclin du VEMS plus rapide que les non exposés (-4,92 mL/an [IC 95%] : [-9,69,-0,14] par rapport aux non exposés) (213). Même si ce résultat était significatif, les preuves d'une relation causale entre exposition aux particules organiques et déclin du VEMS restaient limitées. Toutefois, cette méta-analyse ne concernait pas uniquement des agriculteurs mais l'ensemble des professions exposées aux particules organiques. De plus, les « non exposés » n'étaient pas uniquement des témoins sans aucune exposition mais également des sujets à « faible exposition » ce qui pouvait constituer un biais. D'autre part, notre méta-analyse incluait des études où l'exposition reposait uniquement sur la déclaration du sujet lui-même et non sur une mesure quantitative. Enfin, notre méta-analyse souffrait d'une grande hétérogénéité d'une étude à l'autre pour définir la BPCO. Aucune des études incluses ne définissait la BPCO selon les recommandations actuelles (association d'un

TVO à la présence d'au moins un symptôme respiratoire). Alors que les études les plus anciennes utilisaient uniquement des critères cliniques, le critère de jugement principal étant la présence d'une bronchite chronique, les plus récentes utilisaient plutôt un critère spirométrique. Dans ce dernier cas, la définition du TVO variait d'une étude à l'autre : certaines utilisaient le critère fixe du GOLD alors que d'autres utilisaient la LIN, certaines utilisaient des mesures pré-bronchodilatateurs et d'autres des mesures post-bronchodilatateurs. Cette hétérogénéité des critères de jugement principaux peut parfois rendre la mise en commun des résultats difficilement réalisable.

Le bilan dressé ici met en évidence deux points cruciaux à améliorer pour les futures études épidémiologiques analysant le risque de BPCO, que ce soit son incidence ou sa prévalence. Tout d'abord, une standardisation du critère de jugement principal est nécessaire pour rendre les résultats comparables d'une étude à l'autre. Au vu des nouveaux outils existants, et en particulier des nouvelles équations de référence pour les paramètres spirométriques (22), l'idéal serait d'utiliser (1) des mesures post-bronchodilatateurs afin de différencier les asthmatiques des BPCO et (2) le critère LIN pour définir le TVO en tenant compte de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du sujet. Par ailleurs, des efforts concernant la mesure de l'exposition doivent être réalisés. En effet, la grande majorité des études estiment l'exposition professionnelle uniquement à partir de l'intitulé de la profession, et considèrent que toutes les personnes exerçant la même profession sont confrontées aux mêmes expositions. Une mesure plus précise de l'exposition doit être effectuée, et la durée et l'intensité d'exposition doivent être estimées afin de caractériser au mieux l'environnement professionnel auquel est confronté chaque sujet.

Comme évoqué dans l'introduction de cette thèse, la BPCO est une maladie multi-factorielle. Il est donc important de prendre en compte tous les éléments pouvant intervenir dans le développement de la maladie. La plupart de ces éléments sont mesurables en interrogeant le sujet, alors que d'autres, comme les facteurs environnementaux, sont plus difficilement estimables. Le concept d'exposome a été évoqué pour la première fois par le Dr Wild et correspond à l'ensemble des facteurs environnementaux que subit un être humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero, complétant l'effet du génome (214). Dans le futur, les études épidémiologiques s'intéressant au risque de BPCO en milieu professionnel devraient prendre en compte ce concept d'exposome et ainsi intégrer les multi-expositions auxquelles sont souvent confrontés les patients BPCO. L'exposome est

évaluable grâce aux systèmes d'information géographiques (SIG) qui permettent d'attribuer à une géolocalisation plusieurs éléments environnementaux tels que la température, le climat et la pollution atmosphérique à un instant précis ou en moyenne sur une période donnée, mais aussi l'altitude, la présence d'espaces verts et de réseaux routiers aux environs (215). L'extrapolation des données contenues dans les SIG peut aussi permettre d'obtenir des informations sur la présence de certains allergènes par exemple. Grâce à des algorithmes avancés, les SIG pourraient donc permettre de prendre en compte cette notion d'exposome dans les études épidémiologiques à moindre coût. Ces SIG sont également applicables *a posteriori* aux études dont les données ont déjà été recueillies, à la seule condition de disposer d'une localisation pour chaque sujet (plus cette localisation sera précise et plus les informations retranscrites par les SIG le seront également). La modélisation complète de l'exposome n'est pas encore possible, mais certains projets européens et américains récents ont commencé à l'étudier (HELIX (216), EXPOsOMICS (217,218), HEALS (219) et HERCULES (220)).

Afin d'améliorer les connaissances sur la BPCO agricole, nous prévoyons de réévaluer les sujets de l'étude BalistiC dans un futur assez proche. Tous les sujets BPCO de cette étude (BA et BN) seront invités à venir au CHU pour réaliser différents examens environ six ans après leur première visite. Les examens réalisés seront identiques à ceux réalisés lors de la première visite avec, en plus, la réalisation d'un scanner thoracique. L'objectif principal du deuxième volet de l'étude BalistiC sera d'analyser la relation entre l'étiologie de la BPCO (exposition à des poussières organiques vs. liée à une exposition tabagique) et le déclin de la fonction respiratoire (correspondant au déclin annuel du VEMS, exprimé en mL/an). Les objectifs secondaires seront d'analyser la relation entre l'étiologie de la BPCO et l'évolutivité de la BPCO (dyspnée, qualité de vie, mesures physiologiques respiratoires au repos et à l'effort), l'épigénétique (méthylation et acétylation des histones et méthylation de l'ADN), l'existence d'un emphysème et la fonction endothéliale. Cette étude permettra donc d'obtenir des données sur la physiopathologie ainsi qu'un certain nombre de caractéristiques de la BPCO secondaire à l'exposition à des poussières organiques. Ces informations constituent un préalable indispensable à la mise en place de procédures de prévention secondaire et de prise en charge thérapeutique.

Enfin, et comme évoqué précédemment, les résultats de l'étude BalistiC 1 sont encore en cours d'analyse et feront l'objet de futures publications. Parmi ces publications, un premier

article décrira et comparera les quatre groupes de sujets inclus. Cette description portera sur les paramètres démographiques, les paramètres cliniques (symptômes, qualité de vie, antécédents, etc) et les paramètres de repos (issus de l'EFR) et d'effort (issus de l'épreuve d'effort incrémentale sur cyclo-ergomètre et du test de marche de 6 minutes). Un second article portera sur l'analyse des capteurs de poussière électrostatiques. L'objectif sera de comparer les concentrations des différentes particules recueillies entre les 4 groupes, et ainsi de déterminer si les patients BPCO et les sujets agriculteurs sont exposés à de plus fortes concentrations que les sujets non BPCO et non agriculteurs, respectivement. Un troisième article aura pour objectifs d'analyser la relation entre les marqueurs cliniques et biologiques d'atopie et (1) l'existence d'une BPCO ou non et (2) le fait d'être agriculteur ou non. Un quatrième article évaluera la qualité des spirométries effectuées sur « le terrain » à celles réalisées en laboratoire. L'objectif de cet article sera de déterminer si les résultats des spirométries réalisées par les médecins généralistes des maisons de santé et les IDE des Instants Santé sont substituables à ceux des spirométries réalisées en laboratoire. Enfin, un dernier article aura pour but de comparer parmi les différents groupes constitués les scores alimentaires à la recherche d'un pattern diététique pouvant constituer un facteur de risque de développer un BPCO, indépendamment du statut tabagique ou agricole.

## 5. Conclusion

Toutes choses égales par ailleurs, la prévalence de la BPCO est environ deux fois plus importante en milieu agricole qu'en population générale. Néanmoins, cette prévalence est très variable selon la population d'étude (type d'activité, région d'exercice, caractéristiques de la ferme) et le critère de jugement utilisé (mesure pré- ou post-bronchodilatateur, critère GOLD ou LIN, prise en compte des symptômes), comme l'ont prouvé les résultats présentés ici. Une standardisation de la méthodologie pour les études épidémiologiques analysant le risque de BPCO en milieu agricole est donc nécessaire. Premièrement, les futures études devraient s'appuyer sur un critère de jugement robuste : de préférence, la BPCO doit être définie par l'association d'un rapport VEMS/CVF < LIN après l'inhalation de bronchodilatateurs et de la présence d'au moins un symptôme respiratoire (toux chronique, expectoration chronique et/ou dyspnée). Deuxièmement, ces études doivent inclure un groupe de témoins sans aucune exposition professionnelle, et, si possible, être multicentriques (aussi bien pour l'inclusion des exposés que celle des témoins non exposés). Troisièmement, l'évaluation de l'exposition professionnelle doit être la plus précise possible avec une mesure du taux de particules sur le

lieu de travail ou, à défaut, un questionnaire professionnel très détaillé sur les caractéristiques de la ferme et les habitudes de travail de l'agriculteur. Enfin, le recueil des différents facteurs de confusion est primordial afin de limiter d'éventuels biais dans l'interprétation des résultats. Des études portant sur de grands effectifs et respectant les recommandations précédentes doivent être réalisées afin d'étoffer les connaissances actuelles sur le risque de BPCO en milieu agricole.



## V. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 2017;195(5):557-82.
2. Degano B, Bouchet L, Rami J, Arnal J-F, Escamilla R, Hermant C, et al. Improvement after lung volume reduction surgery: a role for inspiratory muscle adaptation. *Respir Physiol Neurobiol.* févr 2004;139(3):293-301.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet.* mai 2006;367(9524):1747-57.
4. Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir.* févr 2010;27(2):160-8.
5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet.* sept 2007;370(9589):741-50.
6. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* sept 2017;5(9):691-706.
7. Roche N. [Improving diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in the general population]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 3 déc 2005;34(21):1612-4.
8. Fournier M, Tonnel AB, Housset B, Huchon G, Godard P, Vervloet D, et al. [Economic burden of COPD: the SCOPE study]. *Rev Mal Respir.* avr 2005;22(2 Pt 1):247-55.
9. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can Disease Management Target Patients Most Likely to Generate High Costs? The Impact of Comorbidity. *J Gen Intern Med.* 19 mars 2007;22(4):464-9.
10. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2012;186(2):155-61.
11. Martinez FJ, O'Connor GT. Screening, Case-Finding, and Outcomes for Adults With Unrecognized COPD. *JAMA.* 5 avr 2016;315(13):1343.
12. Bernd L, Joan BS, Michael S, Bernhard K, Lowie EV, Louisa G, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *Chest.* oct 2015;148(4):971-85.
13. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2013;187(4):347-65.

14. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* juin 2004;23(6):932-46.
15. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2007;176(6):532-55.
16. Degano B, Soumagne T. [Clinical and functional assessment in COPD: from case finding to follow-up]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc 2014;43(12 Pt 1):1344-52.
17. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* août 2003;22(2):268-73.
18. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2008;177(3):253-60.
19. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* mars 1993;16:5-40.
20. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children : techniques and standards [Internet]. Philadelphia (Pa.) : Saunders; 1971. Disponible sur: <http://lib.ugent.be/catalog/rug01:000201116>
21. Zapletal A, Samánek M. [Flow resistance of airways and pulmonary flow resistance in children and juveniles. Normal values and their significance for the evaluation of airway obstruction]. *Cesk Pediatr.* sept 1977;32(9):513-22.
22. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
23. Cole TJ, Stanojevic S, Stocks J, Coates AL, Hankinson JL, Wade AM. Age- and size-related reference ranges: A case study of spirometry through childhood and adulthood. *Stat Med.* 28 févr 2009;28(5):880-98.
24. Biron E, Carré P, Chanez P, Crestani B, Cretin C, Dautzenberg B, et al. [A operational plan on behalf of chronic obstructive bronchopneumopathy. 2005-2010. Knowledge, prevention and improved management of COBP]. *Rev Mal Respir.* juin 2006;23 Spec No 3:8S9-55.
25. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux P-O, et al. Occupational Exposure to Dusts, Gases, and Fumes and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2012;185(12):1292-300.
26. Soumagne T, Laveneziana P, Veil-Picard M, Guillien A, Claudé F, Puyraveau M, et al. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax.* 25 mai 2016;thoraxjnl-2015-207953.

27. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 1 mars 2007;62(3):237-41.
28. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. Defining chronic obstructive pulmonary disease in older persons. *Respir Med*. oct 2009;103(10):1468-76.
29. Degano B, Bouhaddi M, Laplante J-J, Botebol M, Annesi-Maesano I, Marescaux A, et al. [COPD in dairy farmers: screening, characterization and constitution of a cohort. The BALISTIC study]. *Rev Mal Respir*. nov 2012;29(9):1149-56.
30. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 1 août 2005;26(2):319-38.
31. Guillien A, Soumagne TE, Puyraveau M, Berger P, Guillot SL, Rannou F, et al. Case-Finding for Persistent Airway Obstruction in Farmers: A Questionnaire With Optimal Diagnosis Criteria. *Am J Prev Med*. déc 2017;53(6):837-44.
32. White P, Wong W, Fleming T, Gray B. Primary care spirometry: test quality and the feasibility and usefulness of specialist reporting. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. sept 2007;57(542):701-5.
33. SPLF. Société de Pneumologie de Langue Française. [Guidelines for the clinical management of COPD. Epidemiology]. *Rev Mal Respir*. juin 2003;20(3 Pt 2):S14-17.
34. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*. août 2009;374(9691):733-43.
35. Lawlor DA. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 1 oct 2005;60(10):851-8.
36. Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ*. 5 nov 2005;331(7524):1050.
37. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet Lond Engl*. 9 juill 2005;366(9480):104-6.
38. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2002;156(8):738-46.
39. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1997;156(5):1436-9.
40. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. févr 2004;59(2):126-9.
41. Stoller JK, Aboussouan LS.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. juin 2005;365(9478):2225-36.

42. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 12 mai 2005;4(1):7.
43. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in Never Smokers. *Chest*. avr 2011;139(4):752-63.
44. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin R-B, Murray CJL, et al. Distribution of Major Health Risks: Findings from the Global Burden of Disease Study. Novotny T, éditeur. *PLoS Med*. 19 oct 2004;1(1):e27.
45. WHO | WHO report on the global tobacco epidemic 2011 [Internet]. WHO. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2011/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/)
46. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004 [cité 22 mars 2018]. (Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44695/>
47. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 2010;182(5):693-718.
48. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet Lond Engl*. 13 sept 2003;362(9387):847-52.
49. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. mars 2006;48(1):23-9.
50. de Marco R. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 1 févr 2004;59(2):120-5.
51. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2007;175(1):32-9.
52. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS Criteria in Relation to Doctor's Diagnosis, Symptoms, Age, Gender, and Smoking Habits. *Respiration*. 2005;72(5):471-9.
53. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 1 nov 2006;61(11):935-9.
54. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-Year Cumulative Incidence of COPD and Risk Factors for Incident Disease in a Symptomatic Cohort. *Chest*. mai 2005;127(5):1544-52.

55. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Wheaton AG, Heidari K, Malarcher AM, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged  $\geq 45$  years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1409-16.
56. Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet.* sept 2007;370(9589):751-7.
57. Jayet P-Y, Schindler C, Schwartz J, Künzli N, Zellweger J-P, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure among adults and the dynamics of respiratory symptoms in a prospective multicenter cohort study. *Scand J Work Environ Health.* déc 2005;31(6):465-73.
58. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, Pistelli F, Farchi S, Lo Presti E, et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med.* mars 2007;101(3):531-8.
59. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res.* mai 1994;65(2):161-71.
60. Sezer H, Akkurt İ, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A Case-Control Study on the Effect of Exposure to Different Substances on the Development of COPD. *Ann Epidemiol.* janv 2006;16(1):59-62.
61. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 1994;150(5):1222-8.
62. Iribarren C, Friedman GD, Klatsky AL, Eisner MD. Exposure to environmental tobacco smoke: association with personal characteristics and self reported health conditions. *J Epidemiol Community Health.* oct 2001;55(10):721-8.
63. Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *Int J Epidemiol.* oct 1993;22(5):809-17.
64. Berglund DJ, Abbey DE, Lebowitz MD, Knutsen SF, McDonnell WF. Respiratory symptoms and pulmonary function in an elderly nonsmoking population. *Chest.* janv 1999;115(1):49-59.
65. Maziak W, Ward KD, Rastam S, Mzayek F, Eissenberg T. Extent of exposure to environmental tobacco smoke (ETS) and its dose-response relation to respiratory health among adults. *Respir Res [Internet].* déc 2005 [cité 22 mars 2018];6(1). Disponible sur: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-6-13>
66. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2003;168(7):818-900.
67. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* sept 2012;607.
68. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD.* févr 2010;7(1):32-43.

69. Air quality in europe 2017 [Internet]. European Environment Agency. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2017>
70. WHO | Ambient (outdoor) air quality and health [Internet]. WHO. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
71. Næss Ø, Nafstad P, Aamodt G, Claussen B, Rosland P. Relation between Concentration of Air Pollution and Cause-Specific Mortality: Four-Year Exposures to Nitrogen Dioxide and Particulate Matter Pollutants in 470 Neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol.* 15 févr 2007;165(4):435-43.
72. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine Particulate Air Pollution and Hospital Admission for Cardiovascular and Respiratory Diseases. *JAMA.* 8 mars 2006;295(10):1127.
73. US EPA O. Criteria Air Pollutants [Internet]. US EPA. 2014 [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants>
74. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1996;153(1):3-50.
75. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2015;191(6):656-64.
76. Lepeule J, Litonjua AA, Coull B, Koutrakis P, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Long-term effects of traffic particles on lung function decline in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2014;190(5):542-8.
77. Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2008;19(5):690-701.
78. Song Q, Christiani D, Xiaorong Wang, Ren J. The Global Contribution of Outdoor Air Pollution to the Incidence, Prevalence, Mortality and Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 14 nov 2014;11(11):11822-32.
79. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann H-E, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res [Internet].* déc 2005 [cité 22 mars 2018];6(1). Disponible sur: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-6-152>
80. Kariisa M, Foraker R, Pennell M, Buckley T, Diaz P, Criner GJ, et al. Short- and long-term effects of ambient ozone and fine particulate matter on the respiratory health of chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Arch Environ Occup Health.* 2015;70(1):56-62.
81. Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, Stockley RA. Outdoor air pollution is associated with rapid decline of lung function in -1-antitrypsin deficiency. *Occup Environ Med.* 1 août 2010;67(8):556-61.

82. Zhu R, Chen Y, Wu S, Deng F, Liu Y, Yao W. The Relationship between Particulate Matter (PM<sub>10</sub>) and Hospitalizations and Mortality Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* juin 2013;10(3):307-15.
83. Zanobetti A, Bind M-AC, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 10 oct 2008;7:48.
84. Sunyer J, Schwartz J, Tobías A, Macfarlane D, Garcia J, Antó JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol.* 1 janv 2000;151(1):50-6.
85. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ, éditeurs. *Global Burden of Disease and Risk Factors [Internet].* Washington (DC): World Bank; 2006 [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11812/>
86. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000;78(9):1078-92.
87. Sood A, Petersen H, Blanchette CM, Meek P, Picchi MA, Belinsky SA, et al. Wood Smoke Exposure and Gene Promoter Methylation Are Associated with Increased Risk for COPD in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2010;182(9):1098-104.
88. Leech JA, Smith-Doiron M. Exposure time and place: Do COPD patients differ from the general population? *J Expo Sci Environ Epidemiol.* mai 2006;16(3):238-41.
89. Meehl GA. More Intense, More Frequent, and Longer Lasting Heat Waves in the 21st Century. *Science.* 13 août 2004;305(5686):994-7.
90. Epstein PR. Climate Change and Human Health. *N Engl J Med.* 6 oct 2005;353(14):1433-6.
91. Bernstein AS, Rice MB. Lungs in a Warming World. *Chest.* mai 2013;143(5):1455-9.
92. McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. Climate change and human health: present and future risks. *The Lancet.* mars 2006;367(9513):859-69.
93. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect.* sept 2002;110(9):859-63.
94. Lin S, Luo M, Walker RJ, Liu X, Hwang S-A, Chinery R. Extreme High Temperatures and Hospital Admissions for Respiratory and Cardiovascular Diseases: Epidemiology. *sept 2009;20(5):738-46.*
95. Hayes D, Collins PB, Khosravi M, Lin R-L, Lee L-Y. Bronchoconstriction Triggered by Breathing Hot Humid Air in Patients with Asthma: Role of Cholinergic Reflex. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2012;185(11):1190-6.
96. Davie GS, Baker MG, Hales S, Carlin JB. Trends and determinants of excess winter mortality in New Zealand: 1980 to 2000. *BMC Public Health.* 24 sept 2007;7:263.
97. Tseng C-M, Chen Y-T, Ou S-M, Hsiao Y-H, Li S-Y, Wang S-J, et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PloS One.* 2013;8(3):e57066.

98. Li M, Li Q, Yang G, Kolosov VP, Perelman JM, Zhou XD. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2011;128(3):626-634.e5.
99. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 3 mai 2016;13(3):372-9.
100. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):111-22.
101. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* déc 2017;5(12):935-45.
102. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *The Lancet.* sept 2007;370(9589):758-64.
103. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet Lond Engl.* 10 mai 1986;1(8489):1077-81.
104. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond Engl.* 9 sept 1989;2(8663):577-80.
105. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet Lond Engl.* 10 avr 1993;341(8850):938-41.
106. Kiley JP, Caler EV. The Lung Microbiome. A New Frontier in Pulmonary Medicine. *Ann Am Thorac Soc.* janv 2014;11(Supplement 1):S66-70.
107. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. Neyrolles O, éditeur. *PLoS ONE.* 5 janv 2010;5(1):e8578.
108. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 10 févr 2016;78(1):481-504.
109. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med.* juin 2013;7(3):245-57.
110. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* déc 2014;14(12):827-35.
111. Sin D, Sze M, Hogg J. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* févr 2014;229.
112. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* 1 juin 2010;35(6):1209-15.
113. Zakharkina T, Heinzel E, Koczulla RA, Greulich T, Rentz K, Pauling JK, et al. Analysis of the Airway Microbiota of Healthy Individuals and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by T-RFLP and Clone Sequencing. Hartl D, éditeur. *PLoS ONE.* 9 juill 2013;8(7):e68302.

114. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway Microbiome Dynamics in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Microbiol*. 1 août 2014;52(8):2813-23.
115. Eduard W. Chronic Bronchitis, COPD, and Lung Function in Farmers: The Role of Biological Agents. *CHEST J*. 1 sept 2009;136(3):716.
116. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. sept 2003;22(3):462-9.
117. Bergdahl IA, Torén K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J*. mars 2004;23(3):402-6.
118. American Thoracic Society Statement: Occupational Contribution to the Burden of Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 2003;167(5):787-97.
119. Ameille J, Dolphin JC, Descatha A, Pairen JC. [Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease]. *Rev Mal Respir*. sept 2006;23(4 Suppl):13S119-130.
120. Rushton L. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health*. déc 2007;22(4):255-72.
121. Attfield MD. Longitudinal decline in FEV1 in United States coalminers. *Thorax*. févr 1985;40(2):132-7.
122. Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, Moulton LH. Longitudinal and cross sectional analyses of exposure to coal mine dust and pulmonary function in new miners. *Br J Ind Med*. oct 1993;50(10):929-37.
123. Love RG, Miller BG. Longitudinal study of lung function in coal-miners. *Thorax*. mars 1982;37(3):193-7.
124. Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK. Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health*. déc 1990;16(6):411-22.
125. Holman CD, Psaila-Savona P, Roberts M, McNulty JC. Determinants of chronic bronchitis and lung dysfunction in Western Australian gold miners. *Br J Ind Med*. déc 1987;44(12):810-8.
126. Wang ML, McCabe L, Hankinson JL, Shamssain MH, Gunel E, Lapp NL, et al. Longitudinal and cross-sectional analyses of lung function in steelworkers. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1996;153(6):1907-13.
127. Gomes J, Lloyd OL, Norman NJ, Pahwa P. Dust exposure and impairment of lung function at a small iron foundry in a rapidly developing country. *Occup Environ Med*. oct 2001;58(10):656-62.
128. Christiani DC, Wang X-R. Respiratory effects of long-term exposure to cotton dust. *Curr Opin Pulm Med*. mars 2003;9(2):151-5.

129. Christiani DC, Wang X-R, Pan L-D, Zhang H-X, Sun B-X, Dai H, et al. Longitudinal Changes in Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Cotton Textile Workers: A 15-yr Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2001;163(4):847-53.
130. Fontana L, Lee S-J, Capitanelli I, Re A, Maniscalco M, Mauriello MC, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers: A Systematic Review. *J Occup Environ Med.* août 2017;59(8):775-88.
131. Szczyrek M, Krawczyk P, Milanowski J, Jastrzębska I, Zwolak A, Daniluk J. Chronic obstructive pulmonary disease in farmers and agricultural workers - an overview. *Ann Agric Environ Med AAEM.* déc 2011;18(2):310-3.
132. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* janv 2009;64(1):6-12.
133. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplante J-J, Dolphin J-C. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med.* févr 2016;73(2):127-33.
134. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr.* juin 2012;142(6):1009-18.
135. Varraso R, Chiuve SE, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett WC, et al. Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ.* 3 févr 2015;350:h286.
136. Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among United States adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2007;175(8):798-804.
137. Okubo H, Shaheen SO, Ntani G, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, et al. Processed meat consumption and lung function: modification by antioxidants and smoking. *Eur Respir J.* avr 2014;43(4):972-82.
138. Butland BK, Fehily AM, Elwood PC. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. *Thorax.* févr 2000;55(2):102-8.
139. Carey IM, Strachan DP, Cook DG. Effects of Changes in Fresh Fruit Consumption on Ventilatory Function in Healthy British Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1998;158(3):728-33.
140. de Luis DA, Armentia A, Aller R, Asensio A, Sedano E, Izaola O, et al. Dietary intake in patients with asthma: A case control study. *Nutrition.* mars 2005;21(3):320-4.
141. Walda IC, Tabak C, Smit HA, Räsänen L, Fidanza F, Menotti A, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr.* juill 2002;56(7):638-43.
142. Miedema I, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1 juill 1993;138(1):37-45.

143. Butler LM, Koh W-P, Lee H-P, Yu MC, London SJ. Dietary Fiber and Reduced Cough with Phlegm: A Cohort Study in Singapore. *Am J Respir Crit Care Med.* août 2004;170(3):279-87.
144. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.* 9 août 2007;30(6):1180-5.
145. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *Chest.* févr 2008;133(2):343-9.
146. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie MA, Gislason T, Tan WC, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J.* juin 2012;39(6):1343-53.
147. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;86(1):76-85.
148. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* juill 2004;126(1):59-65.
149. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, Siddiquee A, Rubinstein A, Sobrino E, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2497-507.
150. Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest.* nov 2007;132(5):1608-14.
151. Levêque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjeman A, Baldi I, Lebailly P. The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int Arch Occup Environ Health.* janv 2015;88(1):61-73.
152. Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J.* 9 oct 2015;ERJ-00153-2015.
153. Lamprecht B, Schirnhofer L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction—results from a population-based study. *Am J Ind Med.* juin 2007;50(6):421-6.
154. Fishwick D, Barber CM, Darby AC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the workplace. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):113-22.
155. Linaker C, Smedley J. Respiratory illness in agricultural workers. *Occup Med Oxf Engl.* déc 2002;52(8):451-9.
156. May S, Romberger DJ, Poole JA. Respiratory health effects of large animal farming environments. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2012;15(8):524-41.
157. Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. *Am J Ind Med.* oct 2004;46(4):396-9.

158. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, Kelly KM, Burmeister LF, Stromquist AM, et al. Asthma and Farm Exposures in a Cohort of Rural Iowa Children. *Environ Health Perspect.* 7 déc 2004;113(3):350-6.
159. Stoleski S, Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Mijakoski D. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking dairy farmers. *Open Respir Med J.* 2015;9:59-66.
160. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J.* avr 2001;17(4):747-54.
161. Chaudemanche H, Monnet E, Westeel V, Pernet D, Dubiez A, Perrin C, et al. Respiratory status in dairy farmers in France; cross sectional and longitudinal analyses. *Occup Environ Med.* nov 2003;60(11):858-63.
162. Gainet M, Thaon I, Westeel V, Chaudemanche H, Venier AG, Dubiez A, et al. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur Respir J.* juill 2007;30(1):97-103.
163. Monsó E, Riu E, Radon K, Magarolas R, Danuser B, Iversen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am J Ind Med.* oct 2004;46(4):357-62.
164. Danuser B, Weber C, Künzli N, Schindler C, Nowak D. Respiratory symptoms in Swiss farmers: an epidemiological study of risk factors. *Am J Ind Med.* avr 2001;39(4):410-8.
165. Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raherison C, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRICulture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol.* sept 2013;23(9):539-45.
166. Jouneau S, Boché A, Brinchault G, Fekete K, Guillot S, Bayat S, et al. On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. *Int Arch Occup Environ Health.* août 2012;85(6):623-30.
167. Mounchetter IN, Monnet E, Laplante J-J, Dolphin J-C, Thaon I. Predictors of early cessation of dairy farming in the French Doubs province: 12-year follow-up. *Am J Ind Med.* févr 2012;55(2):136-42.
168. Roux P, Guillien A, Soumagne T, Ritter O, Laplante J-J, Travers C, et al. Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 4 févr 2017;17(1):166.
169. Dolphin J-C, Maheu MF, Dussaucy A, Pernet D, Polio J-C, Dubiez A, et al. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J.* 1 juin 1998;11(6):1287-93.
170. Pfister H, Morzadec C, Le Cann P, Madec L, Lecureur V, Chouvet M, et al. Granulometry, microbial composition and biological activity of dusts collected in French dairy farms. *Environ Res.* oct 2017;158:691-702.
171. Thaon I, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dolphin JC. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J.* 1 avr 2011;37(4):767-74.

172. Jouneau S, Pinault M, Gouyet T, Brinchault G, Guillot S, Viel J-F, et al. [AIRBAg study: preliminary results after one year of screening for COPD in dairy farmers]. *Rev Mal Respir*. mars 2015;32(3):240-8.
173. Omland Ø. Exposure and respiratory health in farming in temperate zones--a review of the literature. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2002;9(2):119-36.
174. Galli L, Facchetti S, Raffetti E, Donato F, D'Anna M. Respiratory diseases and allergic sensitization in swine breeders: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. nov 2015;115(5):402-7.
175. Iversen M, Kirychuk S, Drost H, Jacobson L. Human health effects of dust exposure in animal confinement buildings. *J Agric Saf Health*. nov 2000;6(4):283-8.
176. LeVan TD, Von Essen S, Romberger DJ, Lambert GP, Martinez FD, Vasquez MM, et al. Polymorphisms in the CD14 gene associated with pulmonary function in farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2005;171(7):773-9.
177. Viegas S, Faísca VM, Dias H, Clérigo A, Carolino E, Viegas C. Occupational Exposure to Poultry Dust and Effects on the Respiratory System in Workers. *J Toxicol Environ Health A*. 15 févr 2013;76(4-5):230-9.
178. Kearney GD, Shaw R, Prentice M, Tutor-Marcom R. Evaluation of respiratory symptoms and respiratory protection behavior among poultry workers in small farming operations. *J Agromedicine*. 2014;19(2):162-70.
179. Basinas I, Sigsgaard T, Bønløkke JH, Andersen NT, Omland Ø, Kromhout H, et al. Feedback on Measured Dust Concentrations Reduces Exposure Levels Among Farmers. *Ann Occup Hyg*. août 2016;60(7):812-24.
180. Kennedy SM, Dimich-Ward H, Desjardins A, Kassam A, Vedral S, Chan-Yeung M. Respiratory health among retired grain elevator workers. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1994;150(1):59-65.
181. Gamsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, Samuels SJ. Smoking, respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest*. mai 1992;101(5):1361-8.
182. Moira CY, Enarson DA, Kennedy SM. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis*. févr 1992;145(2 Pt 1):476-87.
183. George CL, Jin H, Wohlford-Lenane CL, O'Neill ME, Phipps JC, O'Shaughnessy P, et al. Endotoxin responsiveness and subchronic grain dust-induced airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. févr 2001;280(2):L203-213.
184. Illing HP. Is working in greenhouses healthy? Evidence concerning the toxic risks that might affect greenhouse workers. *Occup Med Oxf Engl*. juill 1997;47(5):281-93.
185. Liu S, Ren Y, Wen D, Chen Y, Chen D, Li L, et al. Prevalence and risk factors for COPD in greenhouse farmers: a large, cross-sectional survey of 5,880 farmers from northeast China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. oct 2015;2097.

186. Damalas CA, Eleftherohorinos IG. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(5):1402-19.
187. Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, et al. Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med.* janv 2004;45(1):14-23.
188. Mamane A, Baldi I, Tessier J-F, Raherison C, Bouvier G. Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* juin 2015;24(136):306-19.
189. Doust E, Ayres JG, Devereux G, Dick F, Crawford JO, Cowie H, et al. Is pesticide exposure a cause of obstructive airways disease? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* juin 2014;23(132):180-92.
190. Chakraborty S, Mukherjee S, Roychoudhury S, Siddique S, Lahiri T, Ray MR. Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India. *J Occup Health.* 2009;51(6):488-97.
191. Hansell A, Ghosh RE, Poole S, Zock J-P, Weatherall M, Vermeulen R, et al. Occupational Risk Factors for Chronic Respiratory Disease in a New Zealand Population Using Lifetime Occupational History: *J Occup Environ Med.* mars 2014;56(3):270-80.
192. Kraïm-Leleu M, Lesage F-X, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *Di YP, éditeur. PLOS ONE.* 3 août 2016;11(8):e0158719.
193. Legleye S, Baumann M, Peretti-Watel P, Beck F, Chau N. Gender and age disparities in the associations of occupational factors with alcohol abuse and smoking in the French working population. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* août 2011;59(4):223-32.
194. Hoppin JA, Umbach DM, Long S, Rinsky JL, Henneberger PK, Salo PM, et al. Respiratory disease in United States farmers. *Occup Environ Med.* juill 2014;71(7):484-91.
195. Lindberg A, Bjerg A, Bjerg-Bäcklund A, Rönmark E, Larsson L-G, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* févr 2006;100(2):264-72.
196. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 25 juin 1977;1(6077):1645-8.
197. Anthonisen NR, Connell JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2002;166(5):675-9.
198. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* févr 2003;97(2):115-22.
199. Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: What really are the risks? *Eur Respir J.* oct 2006;28(4):883-4.

200. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatius L, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *CHEST J.* 1 oct 2015;148(4):971.
201. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet.* août 2009;374(9691):721-32.
202. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers. *Respiration.* 2006;73(3):285-95.
203. Freeman D, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov DV, Maroni JM, Price D, et al. Questions for COPD diagnostic screening in a primary care setting. *Respir Med.* oct 2005;99(10):1311-8.
204. Calverley P, Nordyke R, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a Population-Based Screening Questionnaire for COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 1 avr 2005;2(2):225-32.
205. Van Schayck CP, Loozen JMC, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ.* 8 juin 2002;324(7350):1370.
206. Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Eur Respir J.* 1 mars 2013;41(3):548-55.
207. Leidy NK, Malley KG, Steenrod AW, Mannino DM, Make BJ, Bowler RP, et al. Insight into Best Variables for COPD Case Identification: A Random Forests Analysis. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found.* 2016;3(1):406-18.
208. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2017;195(6):748-56.
209. Pelc A, Danguy V, Gosselin S, Vallee C. Les Invités aux Instants Santé en 2011: Profil de Consommation de Soins des Participants et des Non Participants [Internet]. Disponible sur: <http://www.msa-mps.fr/lfr/documents/98830/9488297/Les+invit%C3%A9s+aux+Instants+Sant%C3%A9+en+2011.pdf>
210. Reboux G, Bellanger AP, Roussel S, Grenouillet F, Sornin S, Piarroux R, et al. Indoor mold concentration in Eastern France: Indoor mold in France. *Indoor Air.* déc 2009;19(6):446-53.
211. Le Moual N, Bakke P, Orlowski E, Heederik D, Kromhout H, Kennedy SM, et al. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). *Occup Environ Med.* févr 2000;57(2):126-32.
212. Kurth L, Doney B, Weinmann S. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup Environ Med.* mars 2017;74(4):290-3.

213. Bolund AC, Miller MR, Sigsgaard T, Schlünssen V. The effect of organic dust exposure on long-term change in lung function: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. juill 2017;74(7):531-42.
214. Wild CP. Complementing the Genome with an « Exposome »: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 août 2005;14(8):1847-50.
215. Nuckols JR, Ward MH, Jarup L. Using geographic information systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environ Health Perspect*. juin 2004;112(9):1007-15.
216. Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, et al. The human early-life exposome (HELIx): project rationale and design. *Environ Health Perspect*. juin 2014;122(6):535-44.
217. Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, Gulliver J, Herceg Z, Kleinjans J, et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2017;220(2):142-51.
218. Callaway E. Daily dose of toxics to be tracked. *Nature*. 29 nov 2012;491(7426):647.
219. HEALS [Internet]. HEALS. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.heals-eu.eu/>
220. Hercules Exposome Research Center | Emory University [Internet]. Hercules Exposome Research Center. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <https://emoryhercules.com/>



## VI. ANNEXES

---

**Annexe 1.** Classification de l'obstruction bronchique dans la BPCO en 4 stades selon le GOLD. Le rapport VEMS/CVF est exprimé en valeur absolue. Le VEMS est exprimé en % de la valeur théorique (la mesure est post-bronchodilatateur)

TVO	sévérité	Définition
<b>VEMS/CVF</b> < 70%	<b>grade GOLD 1</b> Obstruction bronchique légère	VEMS≥80%
	<b>grade GOLD 2</b> Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-80%
	<b>grade GOLD 3</b> Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49%
	<b>grade GOLD 4</b> Obstruction bronchique très sévère	VEMS<30%

## Annexe 2. Questionnaire de screening (étude BM3R)

 <p>santé famille retraite services</p>	 <p>2 Les Instants Santé</p>	<p>N° d'invariant : ..... .....</p>																								
<b>Questionnaire BPCO</b>																										
<b>ANTECEDENTS RESPIRATOIRES ET CARDIO-VASCULAIRES :</b>		<i>Cochez la bonne réponse ; ex : <input type="checkbox"/></i>																								
<p><b>1. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie respiratoire ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <table> <tr> <td><i>Si OUI, laquelle ?</i></td> <td><i>En quelle année ?</i></td> <td><i>Depuis combien d'années ?</i></td> </tr> <tr> <td>bronchite chronique <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>emphysème <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>dilatation des bronches <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>poumon de fermier <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>tuberculose <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>infection pulmonaire grave <input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>autre(s) ; préciser.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </table>			<i>Si OUI, laquelle ?</i>	<i>En quelle année ?</i>	<i>Depuis combien d'années ?</i>	bronchite chronique <input type="checkbox"/>	.....	.....	emphysème <input type="checkbox"/>	.....	.....	dilatation des bronches <input type="checkbox"/>	.....	.....	poumon de fermier <input type="checkbox"/>	.....	.....	tuberculose <input type="checkbox"/>	.....	.....	infection pulmonaire grave <input type="checkbox"/>	.....	.....	autre(s) ; préciser.....	.....	.....
<i>Si OUI, laquelle ?</i>	<i>En quelle année ?</i>	<i>Depuis combien d'années ?</i>																								
bronchite chronique <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
emphysème <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
dilatation des bronches <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
poumon de fermier <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
tuberculose <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
infection pulmonaire grave <input type="checkbox"/>	.....	.....																								
autre(s) ; préciser.....	.....	.....																								
<p><b>2. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie cardiaque ou vasculaire ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <p><i>Si oui, laquelle : .....</i>  <i>En quelle année ? _____, ou depuis combien d'années : _____</i></p>																										
<hr/> <p><b>TOUX ET EXPECTORATION :</b></p>																										
<p><b>3. Avez-vous été réveillé(e) par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les <u>12 derniers mois</u> ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p><b>4. Toussez-vous <u>habituellement</u> en vous levant, en hiver ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p><b>5. Toussez-vous <u>habituellement</u> pendant la journée ou la nuit, <u>en hiver</u> ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <p><i>Si oui, Toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?</i> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p><b>6. Avez-vous <u>habituellement</u> des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p><b>7. Avez-vous <u>habituellement</u> des crachats provenant de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <p><i>Si oui, Crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?</i> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<hr/> <p><b>RESPIRATION :</b></p>																										
<p><b>8. Marchez-vous difficilement pour une <u>autre raison</u> qu'une maladie cardiaque ou pulmonaire ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p><b>9. Etes-vous essoufflé(e) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en marchant vite en terrain plat, ou en montant une côte légère à un pas normal ? <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></li> <li>- quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ? <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></li> </ul>																										
<p><b>10. Vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre haleine quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<hr/> <p><b>ASTHME :</b></p>																										
<p><b>11. Avez-vous déjà eu de l'asthme ?</b> <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p>11.1 Cela a-t-il été confirmé par un médecin ? <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p>																										
<p>11.2 Avez-vous eu une crise d'asthme dans les <u>12 derniers mois</u> ? <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <p><i>si oui, Combien de crises avez-vous eues dans les <u>12 derniers mois</u> ?</i> <span style="float: right;">1_1_1 nombre</span></p>																										
<p>11.3 Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme ? <span style="float: right;">OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></span></p> <p><i>(y compris produits inhalés, aérosols, comprimés)</i></p>																										

**AUTRES MALADIES :**

12. Avez-vous des allergies nasales, y compris le "rhume des foins" ?  OUI  NON
13. Etes-vous allergique aux piqûres d'insectes ?  OUI  NON
14. Avez-vous déjà eu des difficultés pour respirer après avoir pris des médicaments ?  
*Si oui, Quel(s) médicament(s) ? .....*  OUI  NON

**HABITUDES TABAGIQUES :**

15. Fumez-vous ou avez-vous fumé antérieurement ?  OUI  NON
- 15.1 Si oui, A quel âge avez-vous commencé à fumer ? ..... ans
- 15.2 Combien fumez-vous ou avez-vous fumé de :  
 a) cigarettes par jour : ..... c) cigares par semaine : .....  
 b) cigareillos par semaine : ..... d) tabac à pipe par semaine : .....
16. Si vous avez arrêté de fumer, depuis combien de temps ?  
 ..... ans Si moins d'un an : ..... mois
17. Si vous n'avez jamais fumé, y-a-t'il, dans votre entourage familial ou professionnel proche, des personnes fumant régulièrement (tous les jours) en votre présence ?  
*Si oui, depuis combien d'années ? : ..... ans*  OUI  NON

**Historique professionnel**

18. Quelle est votre situation professionnelle actuelle (vous pouvez cocher plusieurs cases, notamment si vous exercez plusieurs activités en même temps) ?
- En activité (Exploitant ou co-exploitant ou salarié)  
 Ayant droit : quel métier ? .....  
 - Etes vous en contact avec une exploitation agricole ?  OUI  NON   
 Retraité(e) :  
 - Etes vous toujours en contact avec une exploitation agricole ?  OUI  NON
- En longue maladie  
 En arrêt de travail  
 Au chômage  
 Autres : .....
19. Pour chacun des emplois que vous avez exercés pendant plus d'une année, merci de compléter le tableau. N'oubliez pas d'indiquer également votre emploi actuel. Si vous avez des périodes où vous avez exercé plusieurs emplois en même temps, merci de les indiquer les uns après les autres. Si vous êtes retraité (e) merci d'indiquer les emplois occupés par le passé.

*Le codage de la profession est réalisé par l'infirmier(e) le jour de l'instant santé, vous n'avez donc pas à pré remplir cette case.*

	Année de début	Année de fin ou année en cours	ETP*	Intitulé de la profession	Codage
Exemple	1991	2005	1	Elevage bovins-lait	136020
Emploi 1					
Emploi 2					
Emploi 3					
Emploi 4					
Emploi 5					

\* ETP = temps de travail (ex : A temps plein soit 100% = 1ETP – A mi-tps = 50% soit 0.5 ETP - ....)

20. Dans le cas d'une BPCO positive, êtes vous d'accord :

- D'être contacté dans quelques mois pour une enquête de suivi sur votre prise en charge ?  OUI  NON

*Si oui, un(e) infirmier(e) vous fera signer un consentement éclairé sur place le jour des examens.*

**Annexe 3. Questionnaire de screening (étude BalistiC)**

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|



Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| (code inclusion suivi du numéro d'inclusion par ordre chronologique)

Date de la visite de screening : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|

Lieu de la visite de screening : .....

**BALISTIC**

**BPCO EN MILIEU RURAL : DEPISTAGE,**

**CARACTERISATION ET CONSTITUTION D'UNE**

**COHORTE**

**Questionnaire médical de screening - MSA**

*Cette première page est réservée aux enquêteurs et vous n'avez pas à la remplir.  
Commencez le remplissage du questionnaire page suivante.*

\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

*Cadre réservé aux IDE :*  
**Poids** : |\_\_|\_\_|\_\_| ;|\_\_| kg  
**Taille** : |\_\_|\_\_|\_\_| cm

## 1. IDENTIFICATION DU PATIENT ET DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Nom : \_\_\_\_\_

Nom de jeune fille (s'il y a lieu) : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_

Numéro Sécurité Sociale : \_\_\_\_\_

Adresse actuelle

N : \_\_\_\_\_ Rue : .....

Complément d'adresse : .....

Code postal : \_\_\_\_\_ Localité : .....

Numéro de téléphone : \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_

 Si vous avez moins de 40 ans et plus de 74 ans, vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite du questionnaire.

Sexe  Homme

Femme

 Si vous êtes enceinte, vous n'êtes pas obligée de remplir la suite du questionnaire.

## 2. IDENTIFICATION DU MEDECIN TRAITANT

### GENERALISTE

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

### SPECIALISTE PNEUMOLOGUE EVENTUEL

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Autorisation d'information des résultats au médecin traitant

OUI

NON

## 3. PROFESSION

3.1. Exercez-vous ou avez-vous exercé la profession d'agriculteur (ne pas tenir compte des éventuelles années passées dans la ferme familiale) ?  NON  OUI

 Si vous répondez "Non" à cette question, passez directement à la question 4.

3.2. Si OUI, êtes-vous ou étiez-vous producteur laitier exclusif ou prédominant (c'est-à-dire que c'est ou c'était votre principale activité agricole) ?  NON  OUI

3.3. Si NON, quelle est ou quelle était votre activité agricole principale ?

 Dans le cas où vous êtes ou étiez agriculteur mais non producteur laitier prédominant, vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite de ce questionnaire.

## 4. FACTEURS DE RISQUE

#### 4.1. ANTECEDENTS MEDICAUX

**4.1.1. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie respiratoire ?** **NON**  **OUI**

Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)  En quelle année ? Depuis combien d'années ?  
(poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux, autres PHS)

#### 4.1.2. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie cardiaque ou vasculaire ?

NON  OUI

**Si OUI, laquelle ?** .....

4.1.3. Etes-vous actuellement atteint d'une maladie grave ?      NON       OUI

**Si OUI, laquelle ?** .....

Depuis combien d'années ? | | |

☞ Si vous avez une pneumopathie d'hypersensibilité (maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux, ...), vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite de ce questionnaire.

## 4.2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

4.2.1. Prenez-vous actuellement des médicaments (gélules, comprimés, injections, sprays, aérosols...)? NON  OUI

**Si OUI**, lequel (lesquels) ?

4.2.2. Prenez-vous actuellement un médicament par la bouche ou en injection (ne comptez pas les sprays ou les aérosols) qui contient de la cortisone ?

NON  OUI

*Si OUI, lequel ?*

**4.2.3. Prenez-vous actuellement un médicament immuno-supresseur ?** NON  OUI   
*Si OUI, lequel ?*

 Si vous prenez un médicament contenant de la cortisone ou un immuno-supresseur, vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite de ce questionnaire.

### 4.3. HABITUDES TABAGIQUES

#### 4.3.1. Fumez-vous ou avez-vous fumé antérieurement ?

NON  OUI

 Si vous répondez "Non" à la question, passez directement à la question 4.3.3.

**Si OUI,**

A quel âge avez-vous commencé ?

\_\_\_\_\_

Actuellement ou avant d'arrêter de fumer, combien fumez ou fumiez-vous en moyenne de :

- cigarettes par jour
  - cigarillos par jour
  - cigares par semaine
  - tabac à pipe par semaine
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

#### 4.3.2. Si vous avez arrêté de fumer, depuis combien de temps ?

\_\_\_\_\_ an(s)

Si moins d'1 an, \_\_\_\_\_ mois

#### 4.3.3. Si vous n'avez jamais fumé, y a-t-il, dans votre entourage familial ou professionnel proche, des personnes fumant régulièrement (tous les jours) en votre présence ?

NON  OUI

**Si OUI**, depuis combien d'années ?

\_\_\_\_\_

**A remplir par l'enquêteur** 4.3.4. Nombre de paquets/année \_\_\_\_\_

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

**Nom de l'enquêteur :** .....



L'essentiel  
est plus encore



## Synthèse screening

*A remplir par l'enquêteur*

Patient d'accord pour l'étude BALISTIC :  oui  non

1. Patient exclu

**Motifs :**

Profession	<input type="checkbox"/>
Age	<input type="checkbox"/>
Grossesse	<input type="checkbox"/>
Maladie	<input type="checkbox"/>
Médicaments	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>

Précisez.....

2. Patient includable

A   
N

3. Spirométrie

<input type="checkbox"/>	BA	Sexe	Age	Tabac* : NF – EF – FA	PA
<input type="checkbox"/>	BN	Sexe	Age	Tabac* : NF – EF – FA	PA
<input type="checkbox"/>	TA	Sexe	Age	Tabac* : NF – EF – FA	PA
<input type="checkbox"/>	TN	Sexe	Age	Tabac* : NF – EF – FA	PA

*\*Enquêteur : Entourez la bonne réponse et insérez le nombre de PA chez les fumeurs et ex-fumeurs.*

**Anenxe 4.** Questionnaire médical (étude BalistiC)

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|

Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

Date de la visite : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|



\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

## 1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom :  2 premières lettres du nom

Prénom :  3 premières lettres du prénom

Date de naissance :

Sexe  Homme  Femme

Consentement patient reçu :

Oui

Date :  /  /

Signature du Médecin :

Non

Commentaires :

## 2. IDENTIFICATION DU MEDECIN TRAITANT

### GENERALISTE

Nom : ..... Prénom .....

Adresse : .....

.....

.....

### SPECIALISTE PNEUMOLOGUE (Le cas échéant)

Nom : ..... Prénom .....

Adresse : .....

.....

.....

## 3. FACTEURS DE RISQUE

### 3.1. ANTECEDENTS PERSONNELS

- |                      |                              |                              |                                      |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| • Asthme             | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |
| • Rhume des foins    | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |
| • Dermatite atopique | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |

### 3.2. TABAC

- |  |                |   |                                     |  |
|--|----------------|---|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ancien fumeur   | année de début | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | année de fin                        | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Fumeur actuel   | année de début | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nombre moyen de cigarettes par jour | <input type="text"/>   |
| <input type="checkbox"/> N'a jamais fumé |                | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nombre moyen de cigarettes par jour | <input type="text"/>   |

Questionnaire professionnel rempli  \*

\* Cette case doit être obligatoirement cochée

## 4. SYMPTOMES EN ETAT STABLE

### 4.1. TOUX ET / OU EXPECTORATION CORRESPONDANT A UNE BRONCHITE CHRONIQUE\* :

OUI  NON

*Si oui : Crises de sifflements thoraciques ? :* OUI  NON

### 4.2. DYSPNEE

- Echelle MRC : Score : |\_\_|

- 0 : Essoufflé seulement pour des efforts intenses  
1 : Essoufflé en hâtant le pas ou en montant une légère côte  
2 : Marche sur terrain plat plus lentement que les sujets de son âge  
**ou** doit s'arrêter en marchant à son rythme sur terrain plat  
3 : Doit s'arrêter après 100 m ou quelques minutes de marche  
4 : Trop essoufflé pour sortir de la maison

- Baseline Dyspnea Index : (merci de compléter l'annexe n°2 puis de reporter le score ici)

Handicap fonctionnel : |\_\_|  
Amplitude de l'activité : |\_\_|  
Amplitude de l'effort : |\_\_|

Total : |\_\_|

## 5. EXACERBATION

### 5.1. ANTECEDENTS D'EXACERBATION

oui  non

Nombre d'exacerbations (caractérisées par au moins 1 des items listés au paragraphe 5.2) dans l'année précédente :

|\_\_|\_\_| exacerbations

Dont : |\_\_|\_\_| Traités exclusivement en ambulatoire avec consultation en urgence.

et / ou AB oui   
et / ou corticoïdes oui

|\_\_|\_\_| Traités en hospitalisation, sans assistance ventilatoire.

|\_\_|\_\_| Traités en hospitalisation, avec assistance ventilatoire.

### 5.2. SYMPTOMES APPARUS OU MAJORES (pendant au moins 48h) :

- Toux
- Expectoration (volume)
- Purulence de l'expectoration
- Sibilants
- Dyspnée

## 6. NEZ

- Existence de symptômes rhino-sinusiens : oui  non

Si oui, précisez :

Obstruction chronique   
Rhinorrhée chronique   
Anosmie

Symptômes : - Saisonniers   
- Per annuels

## 7. CO-MORBIDITES CONNUES

### Définition :

Maladie chronique (en dehors de la BPCO) diagnostiquée et nécessitant un traitement au long cours.

Oui  Non

### Précisez :

- HTA

oui

non

- Cardiopathie ischémique

oui

non

- Insuffisance cardiaque

oui

non

Si oui (origine): - rythmique   
- valvulaire   
- ischémique   
- non connue

- Diabète

oui

non

- Dyslipidémie

oui

non

- Ostéoporose traitée

oui

non

Si oui, - fracturaire   
- non fracturaire

- Polyarthrite rhumatoïde

oui

non

- Impotence fonctionnelle d'origine articulaire

oui

non

- Reflux gastro-oesophagien

oui

non

- Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

oui

non

Si oui, Diagnostiquée avec indication appareillage

- Pathologie relevant de la psychiatrie

oui

non

- Cancer bronchique

oui

non

Si oui, date du premier diagnostic

- Activités physiques : questionnaire rempli

oui

non

• Autres maladies chroniques (précisez): .....

.....

## 8. TRAITEMENT USUEL

**Enquêteur : Joignez une copie de l'ordonnance du patient ou notez en Annexe n°1 tous les médicaments pris par le sujet et remplissez secondairement les paragraphes 8.1 et 8.2.**

### 8.1. TRAITEMENT(S) RESPIRATOIRE(S) AU LONG COURS

oui  non

#### Inhalés

- Bêta<sub>2</sub> courte durée
- Bêta<sub>2</sub> longue durée
- Bêta<sub>2</sub> longue durée + corticoïde
- Anticholinergique courte durée
- Anticholinergique longue durée
- Théophylline
- Corticostéroïde inhalé

#### Per os

- Corticostéroïde oral au long cours\*   
*si oui, posologie moyenne ..... en mg*
- Antileucotriènes
- Rofluminast

#### Vaccins

- Vaccin anti-grippal
- Vaccin anti-pneumococcique

#### Autres

- Oxygénothérapie de longue durée
- VI
- VNI
- Kinésithérapie
- Réhabilitation antérieure
- Programme d'éducation

### 8.2. TRAITEMENT(S) EXTRA-RESPIRATOIRE(S) EN COURS

oui  non

- IEC
- Bêta bloquants
- Sartans/ARA2
- Diurétiques
- Antiagrégants (aspirine)
- Antiagrégants (autres)
- Statines
- Anti-arythmiques
- Anticoagulants
- Anxiolytiques
- Antidépresseurs
- Hypnotiques
- Traitement de biothérapie
- Autres traitements pertinents

Précisez : .....

## **ANNEXE N° 1**

## LISTE DES MEDICAMENTS PRIS PAR LE PATIENT

## ANNEXE N° 2

### BASELINE DYSPNEA INDEX

*Cochez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.*

*Les activités habituelles correspondent aux tâches de la vie quotidienne, à l'entretien et au nettoyage du logement, aux travaux d'entretien de la cour et de jardinage, aux courses, etc.*

#### 1. Handicap fonctionnel :

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Aucun handicap.</i> Capable d'effectuer les activités et les occupations habituelles sans manquer de souffle.
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Léger handicap.</i> Handicap marqué lors d'au moins une activité, mais aucune des activités n'étant complètement abandonnée. Réduction des activités professionnelles ou de la vie courante, que le manque de souffle provoque légèrement ou de façon non évidente.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap modéré.</i> Le patient a dû changer d'emploi et/ou abandonner au moins une de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Grave handicap.</i> Le patient est incapable de travailler ou a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Très grave handicap.</i> Le patient est incapable de travailler et a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> Le manque de souffle handicape le patient, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur le handicap.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que le manque de souffle.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Exemples d'activités limitées :

.....  
.....  
.....

*Cochez une réponse*

**2. Amplitude de l'activité :**

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Extraordinaire.</i> Devient essoufflé lors d'activités extraordinaires telles que le fait de porter des charges lourdes sur une surface plane, de monter une côte avec des charges plus légères ou de courir. Pas d'essoufflement lors de tâches ordinaires
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Importante.</i> Devient essoufflé lors d'activités importantes telles que le fait de monter une forte côte, plus de trois étages par l'escalier ou de porter une charge modérée sur une surface plane.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Moyenne.</i> Devient essoufflé lors d'activités modérées ou d'intensité moyenne telles que le fait de monter une côte de déclivité moyenne, moins de trois étages par l'escalier ou de porter une charge légère sur une surface plane.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Légère.</i> Devient essoufflé lors d'activités légères telles que le fait de marcher sur une surface plane, de se laver ou de rester en position debout.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Aucune activité.</i> Est au repos, en position assise ou couchée.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> L'essoufflement handicape le patient lors de ses activités, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur les limites de l'amplitude des activités.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

*Cochez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.*

**3. Amplitude de l'effort :**

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Extraordinaire.</i> Devient essoufflé uniquement au cours du plus grand effort possible. Pas d'essoufflement au cours d'un effort normal.
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Importante.</i> Devient essoufflé au cours d'efforts importants mais non maximaux. Les tâches sont réalisées sans pause sauf pour les tâches demandant un effort extraordinaire, réalisées alors avec pauses.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Moyenne.</i> Devient essoufflé au cours d'efforts moyens. Les tâches sont réalisées avec des pauses intermittentes et demandent plus de temps que pour une personne normale.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Faible.</i> Devient essoufflé au cours d'un effort léger. Les tâches requérant peu d'efforts ou les tâches plus difficiles sont exécutées avec des pauses intermittentes et demandent plus de temps (50 à 100%) que pour une personne normale.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Aucun effort.</i> Est essoufflé au repos, en position assise ou couchée.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> L'essoufflement restreint la capacité du patient à fournir des efforts, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur la limitation des efforts.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Exemples d'efforts concernés : .....

**Baseline Dyspnea Index :      Total :    | | | / 12**

**Merci d'avoir rempli ce questionnaire.**

**Annexe 5.** Auto-questionnaire sur les symptômes, les allergies, les antécédents médicaux, et la qualité de vie (étude BalistiC)

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|

Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|

Date de la visite : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|



\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

## 1. SIFFLEMENTS – ASTHME - ALLERGIES

## 1.1. SIFFLEMENTS

**1.1.1. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** **NON**  **OUI**

**Si OUI :**

**1.1.1.1. Avez-vous eu été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?**      NON       OUI

**1.1.1.2. Avez-vous eu ces sifflements quand vous n'étiez pas enrhumé(e) ?**      NON       OUI

**1.1.2. Avez-vous déjà eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque de votre vie ?** **NON**  **OUI**

**1.1.3. Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** **NON**  **OUI**

## 1.2. ASTHME

1.2.1. Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? NON  OUI

1.2.2. Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? NON  OUI

**1.2.3. Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** **NON**  **OUI**

1.2.4. Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? NON  OUI

1.2.5. Avez-vous déjà eu de l'asthme ? NON  OUI

 **Si Non, passez à la partie 1.3 : Allergies Personnelles**

1.2.5.2. A quel âge avez-vous eu votre dernière crise d'asthme?    ans

*Quels mois de l'année avez-vous habituellement des crises d'asthme?*

1.3.5.4. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?  Oui  Non

1.2.5.4. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois ? **NON**  **OU**

87. Combien de crises avez-vous vues dans les 12 derniers mois | crises

#### **1.2.5.5. Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme**

#### **1.2.5.5. Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme**

### **1.3. ALLERGIES PERSONNELLES**

**1.3.1. Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le « rhume des foins » ?**

NON  OUI

***Si OUI :***

**1.3.1.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON  OUI

**1.3.1.2. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu le nez bouché ou le nez qui coulait en dehors de tout rhume ou état grippal ?**

NON  OUI

**1.3.2. Avez-vous déjà eu de l'eczéma ou d'autres allergies de la peau ?**

NON  OUI

***Si OUI :***

**1.3.2.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON  OUI

**1.3.2.2. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu de l'eczéma ou d'autres allergies de la peau ?**

NON  OUI

**1.3.3. Etes-vous allergique aux piqûres d'insectes ?**

NON  OUI

**1.3.4. Avez-vous déjà eu une conjonctivite ?**

NON  OUI

***Si OUI :***

**1.3.4.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON  OUI

**1.3.4.2. Dans les 12 derniers mois, vous est-il arrivé d'avoir les yeux larmoyants, qui piquaient ou qui brûlaient, en dehors de tout état grippal ?**

NON  OUI

**1.3.5. Avez-vous déjà eu des difficultés pour respirer, un œdème et/ou une éruption après avoir pris des médicaments ?**

NON  OUI

### **1.4. ALLERGIES DANS LA FAMILLE**

**1.4.1. Combien de frères avez-vous (ou aviez-vous) ?**

***👉 Si vous n'avez aucun frère, passez à la question 1.4.2.***

**1.4.1.1. Combien de frères plus âgés que vous ?**

**1.4.1.2. Combien de frères plus jeunes que vous ?**

**1.4.1.3. Combien de frères ont déjà eu de l'asthme ?**

**1.4.1.1. Combien d'autres frères ont eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?**

**1.4.2. Combien de soeurs avez-vous (ou aviez-vous) ?**

 *Si vous n'avez aucune soeur, passez à la question 1.4.3.*

**1.4.1.1. Combien de soeurs plus âgées que vous ?**

**1.4.1.2. Combien de soeurs plus jeunes que vous ?**

**1.4.1.3. Combien de soeurs ont déjà eu de l'asthme ?**

**1.4.1.1. Combien d'autres soeurs ont eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?**

**1.4.3. Est-ce que votre mère a déjà eu de l'asthme ?**    NON     OUI     Ne sait pas

**1.4.4. Est-ce que votre mère a déjà eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?**

NON     OUI     Ne sait pas

**1.4.5. Est-ce que votre père a déjà eu de l'asthme ?**    NON     OUI     Ne sait pas

**1.4.6. Est-ce que votre père a déjà eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?**

NON     OUI     Ne sait pas

**1.4.7. Avez-vous partagé régulièrement votre chambre à coucher avec un ou des enfant(s) plus âgé(s) que vous avant l'âge de 5 ans ?**

NON     OUI     Ne sait pas

**1.4.8. Etes-vous allé(e) à l'école, dans une garderie, ou à la crèche, avec d'autres enfants avant l'âge de 5 ans ?**

NON     OUI     Ne sait pas

## 2. TOUX / EXPECTORATION

- 2.1 Avez-vous été réveillé(e) par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?      NON  OUI
- 2.2 Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver ?      NON  OUI
- 2.3 Toussez-vous habituellement pendant la journée ou la nuit, en hiver ?      NON  OUI
-  *Si Non, passez à la question 2.4*
- 2.3.1 *Si oui, toussez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?*      NON  OUI
- 2.3.2 *Si oui, depuis combien d'années ?*       années
- 2.4 Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ?      NON  OUI
- 2.5 Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver ?      NON  OUI
-  *Si Non, passez à la partie 3 : « Dyspnée »*
- 2.5.1 *Si oui, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ?*      NON  OUI
- 2.5.2 *Si oui, depuis combien d'années ?*       années

## 3. DYSPNEE

- 3.1 Vous sentez-vous essoufflé(e) ?      NON  OUI
- Si oui, pour quelle raison ? .....*
- 3.2 Etes-vous essoufflé(e) en marchant vite en terrain plat, ou en montant une côte légère à un pas normal ?      NON  OUI
- 3.3 Etes-vous essoufflé(e) quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ?      NON  OUI
- 3.4 Vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre votre souffle quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat ?      NON  OUI

## ANNEXE N° 1

### ECHELLE D'EPWORTH POUR L'EVALUATION DE LA SOMNOLENCE

Dans les 8 circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ?

- Si ce risque est inexistant : cochez 0
- Si ce risque est minime : cochez 1
- Si ce risque est modéré : cochez 2
- Si ce risque est important : cochez 3

Exemple :

*Si le risque de vous endormir « assis en lisant un livre ou le journal » est modéré : cochez 2*

- |   |   |
|---|---|
| 1) Assis en lisant un livre ou le journal   | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 2) En regardant la télévision   | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 3) Assis, inactif, dans un lieu public<br>(cinéma, théâtre, salle d'attente)                      | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 4) Si vous êtes passager d'une voiture<br>pour un trajet d'une heure                              | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 5) En étant allongé après le repas de midi<br>lorsque les circonstances le permettent             | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 6) En étant assis, en parlant avec quelqu'un  | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 7) En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée   | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 8) En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt<br>de la circulation de quelques minutes | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |

**TOTAL :**    |    |

## ANNEXE N° 2 - ECHELLE HAD

### Pourquoi ces questions ?

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longue et méditée.

<b>A Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b>	<b>D J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b>
3 La plupart du temps	3 Presque toujours
2 Souvent	2 Très souvent
1 De temps en temps	1 Parfois
0 Jamais	0 Jamais
<b>D Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b>	<b>A J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b>
0 Oui, tout autant	0 Jamais
1 Pas autant	1 Parfois
2 Un peu seulement	2 Assez souvent
3 Presque plus	3 Très souvent
<b>A J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b>	<b>D Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b>
3 Oui, très nettement	3 Plus du tout
2 Oui, mais ce n'est pas trop grave	2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1 Il se peut que je n'y fasse plus autant d'attention
0 Pas du tout	0 J'y prête autant d'attention que par le passé
<b>D Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b>	<b>A J'ai la bougeotte et n'arrive plus à tenir en place</b>
0 Autant que par le passé	3 Oui, c'est tout à fait le cas
1 Plus autant qu'avant	2 Un peu
2 Vraiment moins qu'avant	1 Pas tellement
3 Plus du tout	0 Pas du tout
<b>A Je me fais du souci</b>	<b>D Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b>
3 Très souvent	3 Autant qu'avant
2 Assez souvent	1 Un peu moins qu'avant
1 Occasionnellement	2 Bien moins qu'avant
0 Très occasionnellement	3 Presque jamais
<b>D Je suis de bonne humeur</b>	<b>A J'éprouve des sensations soudaines de panique</b>
3 Jamais	3 Vraiment très souvent
2 Rarement	2 Assez souvent
1 Assez souvent	1 Pas très souvent
0 La plupart du temps	0 Jamais
<b>A Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b>	<b>D Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision</b>
0 Oui, quoi qu'il arrive	0 Souvent
1 Oui, en général	1 Parfois
2 Rarement	2 Rarement
3 Jamais	3 Très rarement

Score HAD\* : | | |

Score Anxiété\* : | | |

Score Dépression\* : | | |

\* Enquêteur : Reportez le score en vous servant de la grille spécifique de cotation HAD.

## ANNEXE N° 3

*Cette page est à remplir par l'enquêteur.*

*Enquêteur : Reportez le score en utilisant la grille spécifique de cotation QSG*

### **QUESTIONNAIRE DU SAINT GEORGE'S HOSPITAL**

*(5 pages suivantes à remplir)*

Questionnaire complété :      Oui       Non

• **Symptômes** : .....  
.....

• **Activité** : .....  
.....

• **Impact** : .....  
.....

• **Total** : .....  
.....

## 1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS  
(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7 jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4 jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e) ?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine ?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?					<p>Plus de 3 crises <input type="checkbox"/></p> <p>3 crises <input type="checkbox"/></p> <p>2 crises <input type="checkbox"/></p> <p>1 crise <input type="checkbox"/></p> <p>Aucune crise <input type="checkbox"/></p>
(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible ?					<p>Une semaine ou plus <input type="checkbox"/></p> <p>3 jours ou plus <input type="checkbox"/></p> <p>1 ou 2 jours <input type="checkbox"/></p> <p>Moins d'une journée <input type="checkbox"/></p>
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire ?					<p>Aucune journée <input type="checkbox"/></p> <p>1 ou 2 jours <input type="checkbox"/></p> <p>3 ou 4 jours <input type="checkbox"/></p> <p>Presque tous les jours <input type="checkbox"/></p> <p>Tous les jours <input type="checkbox"/></p>
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?					<p>oui <input type="checkbox"/></p> <p>non <input type="checkbox"/></p>

## 2ème PARTIE

**SECTION 1** Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.

### QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème.....
- Cela me pose pas mal de problèmes.....
- Cela me pose quelques problèmes.....
- Cela ne me pose aucun problème.....

### SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler.....
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler.....
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler.....

**SECTION 2 VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.**

Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à votre situation ces jours-ci

- |  | VRAI                     | FAUX                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos.....                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faire sa toilette ou s'habiller.....             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher dans la maison.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat.....      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter un étage.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter une côte.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.**

*Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca me fatigue quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je parle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je me penche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillement, ménage).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.**

*Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout me demande un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT**  
*(Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)*

**TRAITEMENT**

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES QUI POURRAIENT ETRE GENÉES PAR VOTRE RESPIRATION**

	<b>VRAI</b>	<b>FAUX</b>
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE QUOTIDIENNE ?**

	<b>VRAI</b>	<b>FAUX</b>
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIÈRE DONT VOTRE ETAT RESPIRATOIRE VOUS GENE**

*(Ne cochez qu'une seule case)*

- Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....   
Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire....   
Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.   
Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....

**Avant de terminer, veuillez vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions.  
Merci d'avoir rempli ce questionnaire.**

## Annexe 6. Questionnaire professionnel pour les non-agriculteurs (étude BalistiC)

Code inclusion | | | |  
Numéro : | | | | / | | | |

Date : | | | | | | | |



### BALISTIC

#### Questionnaire Professionnel Non agricole

Nom :

Prénom :

Sexe :

Adresse :

Code postal :

Commune :

Date de naissance :

Téléphone :

#### I - Cursus professionnel :

Ce questionnaire a pour but d'évaluer votre exposition professionnelle présente et passée à d'éventuels polluants autres que le tabac  
1-Pouvez-vous préciser succinctement, pour chacun de vos emplois successifs (éventuels) : date de début, date de fin, secteur d'activité et poste de travail ?

	Date de début (mois/année)	Date de fin (mois/année)	Secteur d'activité Exemples :	Poste de travail	Décrivez vos principales tâches à ce poste	A ce poste étiez vous exposé à des poussières, gaz ou fumées ? Si oui précisez
<i>Exemple 1</i>	12/1974	05/1985	Industrie automobile	contrôle ébavurage	Nettoyage des pièces avec un solvant, contrôle visuel à la recherche de défaut puis ébavurage	
<i>Exemple 2</i>	06/1985	-	BTP	maçon	Construction de murs, quelques travaux de démolition	
1 <sup>er</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
2 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
3 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
4 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
5 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
6 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
7 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
8 <sup>e</sup> emploi	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>
<b>Emploi actuel</b>	- / - - -	- / - - -				oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <u>Si oui précisez</u>

*Ne pas remplir les cases grisées réservées au codage par les enquêteurs*

1/2





Code inclusion | | | |  
Numéro : | | | | / | | | |

Date : | | | | | | | |

oui partout, depuis quand : \_\_\_\_\_  
**5 Griffe de chargement** non  oui  depuis quand :

**6 Griffe d'alimentation** oui  non  depuis quand :

**7 Pailleuse** oui  non  depuis quand :

**8 Salle de traite**  non  
 oui mais seulement dans une partie des bâtiments, depuis quand : \_\_\_\_\_  
 oui partout, depuis quand : \_\_\_\_\_

**9 Ventilation de l'étable**  non  
 oui mais seulement dans une partie des bâtiments, depuis quand : \_\_\_\_\_  
 oui partout, depuis quand : \_\_\_\_\_

*Si oui : 9.1 système électrique ? oui  non*

### III. TAILLE DE LA FERME

	<i>Actuellement</i>	<i>En moyenne au cours de vos 10 dernières années</i>
--	---------------------	---

*d'activité*

**10 Nombre d'hectares exploités** | | | | | | | |

**11 Nombre d'hectares de fourrage** | | | | | | | |

**12 Nombre d'hectares de céréales** | | | | | | | |

**13 Nombre de têtes de bétail** | | | | | | | |

*13.1 (nombre de vaches)* | | | | | | | |

### IV. MODE DE CONDITIONNEMENT DES FOURRAGES

	<i>Date de début</i>	<i>Date de fin</i>
--	----------------------	--------------------

**14 Vrac traditionnel** (sans séchage artificiel en grange) | | | | | | | |

**15 Moyenne densité** | | | | | | | |

**16 Grosses balles** (rondes ou carrées) | | | | | | | |

**17 Vrac avec séchage en grange** | | | | | | | |

**18 Si plusieurs conditionnements, préciser le mode majoritaire :** .....

**19 Si séchage artificiel en grange**

**19.1 depuis quand ?** .....

**19.2 réchauffage ?** oui  non

*Si oui : 19.2.1       fuel ;       gaz ;       solaire       électrique*

*Ne pas remplir les cases grisées réservées au codage par les enquêteurs*

2/4

Code inclusion     
Numéro :   /  

Date :   /  /  

**20 Quelle est la qualité de séchage des fourrages actuellement utilisés ?**

(coter de 1 : mauvais à 4 : très bon)

**V. COMPLEMENTS D'ALIMENTATION**

**21 Céréales - farines :**

21.1  non donneur

21.2  ex-donneur : de quand : ..... (année) à quand : ..... (année)

21.3  donneur actuel : depuis quand .....

21.4 Si donneur :  Tous les jours

> 1 fois par semaine

< 1 fois par semaine

**22 Ensilage :** oui  non

*Si oui :* 22.1 - quel type : .....

22.2 - pourcentage de la ration alimentaire quotidienne : ..... %

**VI. DUREE D'EXPOSITION AUX PARTICULES ORGANIQUES**

**23 Nombre d'heures par jour dans l'étable durant la période de stabulation :** (en heures par jours)

23.1 Actuel : .....

23.2 Moyenne sur vos 10 dernières années d'activité : .....

**24 Durée annuelle de la période de stabulation : (en mois)**

24.1 Au cours des 12 derniers mois : .....

24.2 Moyenne sur vos 10 dernières années d'activité : .....

**25 Travaux effectués personnellement :**

25.1 Traite en étable :  actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

25.2 Traite en salle de traite :  actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

25.3 Affouragement manuel :  actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

25.4 Affouragement mécanisé :  actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

*Ne pas remplir les cases grisées réservées au codage par les enquêteurs*

3/4

Code inclusion \_\_\_\_  
Numéro : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

25.5 Enlèvement du fumier :  actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

25.6 Renouvellement de la litière des animaux :

actuellement  interrompue  jamais

Date de début..... Date de fin.....

Si actuel, temps passé quotidiennement : ..... minutes par jour

25.7 Utilisation d'engrais :

25.7.1  actuellement  interrompu  jamais

25.7.2 Date de début \_\_\_\_ Date de fin \_\_\_\_

25.7.3 Si actuel, nombre moyen de jours par an \_\_\_\_\_

25.8 de la phytopharmacie ?

25.8.1 insecticides :

25.8.1.1  actuellement  interrompu  jamais

25.8.1.2 Date de début \_\_\_\_ Date de fin \_\_\_\_

25.8.1.3 Si actuel, nombre moyen de jours par an \_\_\_\_\_

25.8.2 herbicides :

25.8.2.1  actuellement  interrompu  jamais

25.8.2.2 Date de début \_\_\_\_ Date de fin \_\_\_\_

25.8.2.3 Si actuel, nombre moyen de jours par an \_\_\_\_\_

25.8.3 fongicides :

25.8.3.1  actuellement  interrompu  jamais

25.8.3.2 Date de début \_\_\_\_ Date de fin \_\_\_\_

25.8.3.3 Si actuel, nombre moyen de jours par an \_\_\_\_\_

## VII. PREVENTION

26. Critères de prévention au cours de vos 10 dernières années d'activité :

26.1 Masque de protection jamais  rarement  souvent  toujours

26.2 Traitement chimique des fourrages jamais  rarement  souvent  toujours

26.3 Salage des fourrages jamais  rarement  souvent  toujours

26.4 Séchage des fourrages jamais  rarement  souvent  toujours

## VIII. EVOLUTION DE L'EXPOSITION aux particules organiques

27 Pensez-vous que votre exposition aux poussières agricoles au cours de vos 10 dernières années d'activité :

a diminué  est restée stable  a augmenté

*Ne pas remplir les cases grisées réservées au codage par les enquêteurs*

4/4

## Annexe 8. Questionnaire CAT pour les sujets BPCO (étude BalistiC)

Nom:	Date:
------	-------



### Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

**Exemple:** Je suis très heureux (heureuse)  0  1  2  3  4  5 Je suis très triste

ITEM	POINTS	ITEM	POINTS
Je ne tousse jamais	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Je tousse tout le temps	<input type="checkbox"/>
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="checkbox"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="checkbox"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e)	<input type="checkbox"/>
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="checkbox"/>
Je ne suis pas inquiét(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Je suis très inquiét(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="checkbox"/>
Je dors bien	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="checkbox"/>
Je suis plein(e) d'énergie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="checkbox"/>
<b>SCORE TOTAL</b> <input type="checkbox"/>			

COPD Assessment Test et le logo CAT est une marque commerciale du groupe de sociétés GlaxoSmithKline.  
 © 2009 groupe de sociétés GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.  
 Last Updated: February 24, 2012

## Annexe 9. Questionnaire sur les habitudes alimentaires (étude BalistiC)



### **CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BESANCON** Pôle Cœur Poumon PHYSIOLOGIE – EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Etiquette du patient

Date de l'examen=

#### **ENQUETE ALIMENTAIRE**

*Cocher les quantites consommées*

1)-quelle quantite de pain blanc ou baguette / **jour**



0      30      60      90      120      150      200      250+

2)-quelle quantite de pains speciaux ,pates, riz pomme de terre vapeur / **jour**



0      15      30      45      60      75      90      120      150+

3)- combien de tasse de lait / **jour** ( 1tasse=70ml, 1bol=4tasses)



0       $\frac{1}{2}$       1      2      3      4      5+

4)-combien de tasse de cafe/**jour**



0      1      2      3      4      5      6      7      8      9+

5)-combien de portion de fromage/ **jour** (1 portion = 30gr)



0       $\frac{1}{4}$        $\frac{1}{2}$       1      2      3      4      5+

6)-quantite de fruit **/jour** (1pomme 1poire 1banane=200gr)

0      50      100      150      200      250      300      350      400      500      600+



7)-combien de cuillere à soupe d'huile **/ jour** ( pour la cuisson, assaisonnement....)

0       $\frac{1}{4}$        $\frac{1}{2}$       1      1.5      2      3      4      5+



8)-combien de portion de beurre/**jour**  
( pour vos tartines, la cuisson...portion individuelle=10g)

0       $\frac{1}{4}$        $\frac{1}{2}$       1      1.5      2      3      4      5+



9)-combien de salade/**semaine**

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9+



10)- combien de portion de salade à chaque fois (1portion=60gr)

0       $\frac{1}{2}$       1      1.5      2

11)-combien de portion de haricots verts,legumes verts autres/**semaine** ( 1portion=100gr)

0       $\frac{1}{2}$       1      1.5      2      2.5      3+



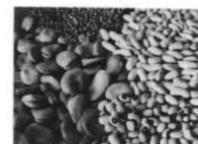
12)-combien de portion de carottes, petit pois, betterave / **semaine** (1portion=100gr)

0       $\frac{1}{2}$       1      1.5      2      2.5      3+



13)-combien de portion de legumes secs / **semaine**  
(lentilles, haricots...1portion=100gr)

0       $\frac{1}{4}$        $\frac{1}{2}$       1      2      3      4      5+



14)-combien de portion de frites ou de pomme de terre rissolees / **semaine** (1portion=100gr)

0       $\frac{1}{4}$        $\frac{1}{2}$       1      2      3      4      5+



15)-combien d'oeuf / **semaine**

0      1      2      3      4      5      6+



16)- quelle quantite de poisson / **semaine**

( poisson pane 1portion=50gr)  
0 50 100 150 200 300 400 500+



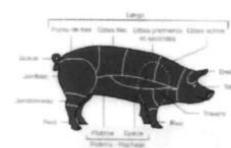
7)-quelle quantite de volaille / **semaine** (1 cuisse =100gr)

0 50 100 150 200 300 400 500+



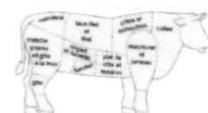
18)-quelle quantite de porc / **semaine**  
(1cotelette=2tranches jambon=2saucisses=100gr)

0 50 100 150 200 300 400 500+



19)-quelle quantite de boeuf / **semaine** (1portion=100gr)

0 50 100 150 200 300 400 500+



20)-quelle quantite de vin / **semaine**

0 1verre 2verres 3verres 1bouteille 2bouteilles  
3bouteilles 4bouteilles+



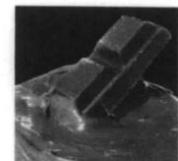
21)-combien de yaourt / **semaine**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11+



22)-quelle quantite de chocolat / **semaine**

0 2carres 1barre 2barres 3barres 1tablette  
2tablettes+



23)-combien de paquet de cereales( petit dej) / **mois** (1paquet375gr)  
0 1 2 3 4 5+



24)-combien de fruit oleagineux / **mois** (1portion=60gr)

0       $\frac{1}{2}$       1      2      3      4      5      6+



**Titre :** Epidémiologie et évaluation quantitative du risque de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive en milieu agricole

**Mots clés :** BPCO, épidémiologie, agriculture

**Résumé :** La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire grave, qui est le plus souvent secondaire à l'exposition à des substances toxiques inhalées. La fumée du tabac est le principal facteur de risque identifié mais certains milieux professionnels tels que les métiers agricoles sont associés à un risque accru de BPCO. Plusieurs études ont été menées ici avec pour objectifs (1) d'estimer la prévalence de BPCO dans plusieurs catégories de professions agricoles, (2) de créer un questionnaire de screening adapté au milieu agricole qui permettrait de pallier au sous-diagnostique de cette maladie en identifiant les sujets redéposables d'un examen spirométrique et (3) d'étudier les facteurs associés à la BPCO en milieu agricole.

La prévalence de la BPCO est environ deux fois plus importante en milieu agricole qu'en population générale. Néanmoins, cette prévalence est très variable selon la population d'étude (type d'activité, région d'exercice, caractéristiques de la ferme) et le critère de jugement utilisé (mesure pré-ou post-bronchodilatateur, critère GOLD ou LLN, prise en compte des symptômes), comme l'ont prouvé les résultats présentés ici.

Une standardisation de la méthodologie pour les études épidémiologiques analysant le risque de BPCO en milieu agricole est donc nécessaire. Cette standardisation doit imposer un critère diagnostique robuste, une mesure de l'exposition la plus précise possible et l'inclusion d'un groupe de témoins sans exposition professionnelle.

**Title :** Epidemiology and quantitative evaluation of COPD's risk among farmers

**Keywords :** COPD, epidemiology, farming

**Abstract:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a severe disease, most of the time secondary to inhaled toxic particles. Smoking tobacco is the main causal factor identified for this disease but some professional fields are also associated with high prevalence of COPD.

Several studies were performed with the aim to (1) estimate COPD's prevalence in the different agricultural works, (2) develop a screening questionnaire appropriate to agricultural workers in order to identify subjects most likely to have COPD and (3) to study factors associated with COPD in farmers.

Prevalence of COPD is about twice higher in farmers than in the general population. However, this prevalence varies with study population (type of activity, region of exercise, characteristic of the farm) and the diagnostic criteria used (pre- or post-bronchodilator measure, GOLD or LLN criteria, assessment of respiratory symptoms).

A standardization of the methodology used for epidemiologic studies about risk of COPD in farmers is therefore necessary. This standardization has to include strong diagnostic criteria, clear measure of exposition and inclusion of a control group.